

Sub redacția:

Prof. Dr. AURELIA NICOLETA CRISTEA
Membră a Academiei de Științe Medicale
Membră a Academiei Naționale de Farmacie din Franța

Catedra de Farmacologie și Farmacie Clinică,
Facultatea de Farmacie,
Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila"
București

FARMACIE CLINICĂ

Vol. I

FARMACIA CLINICĂ ÎN
FARMACIA DE COMUNITATE



EDITURA MEDICALĂ
BUCUREȘTI 2012

Imaginea de pe coperta principală este o reproducere după *La Femme Hydropique*, de Gerard Don (1613-1675), Muzeul Louvre, Paris

EDITURA MEDICALĂ ESTE MARCĂ ÎNREGISTRATĂ A S.A.
J.40/81991991

„Toate drepturile editoriale aparțin în exclusivitate Editurii Medicale. Publicația este marcă înregistrată a Editurii Medicale, fiind protejată integral de legislația internă și internațională. Orice valorificare a conținutului în afara limitelor acestor legi și a permisiunii editorilor este interzisă și posibilă de pedeapsă. Acest lucru este valabil pentru orice reproducere - integrală sau parțială, indiferent de mijloace (multiplicări, traduceri, microfilmări, transcrieri pe dischete etc.)”.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
AURELIA NICOLETA CRISTEA

Farmacie clinică/Aurelia Nicoleta Cristea – București:
Editura Medicală, 2006.

2 vol.

ISBN 978-973-39-0586-8

Vol. I: Farmacia clinică în farmacia de comunitate – 2006 –
Bibliografie – Index – ISBN 978-973-39-0585-1

615.01

Redactor de carte: **ALEXANDRU JELEA**
Secretar de redacție: **MARIA-ELENA NEAMȚ**
Tehnoredactor: **MIHAI ȘTEFĂNACHE**

AUTORI COLABORATORI:

Șef lucr. **Cornel Chiriță** - Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București. Facultatea de Farmacie. Catedra de Farmacologie și Farmacie clinică.

Asist. univ. **Ioana Laura Turculeț** - Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București. Facultatea de Farmacie. Catedra de Farmacologie și Farmacie clinică.

Asist. univ. **Cristina Daniela Marineci** - Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București. Facultatea de Farmacie. Catedra de Farmacologie și Farmacie clinică.

Prep. univ. **Cristina Zbârcea** - Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București. Facultatea de Farmacie. Catedra de Farmacologie și Farmacie clinică.

Farm. doctorand **Diana Simona Negru** - Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București. Facultatea de Farmacie. Catedra de Farmacologie și Farmacie clinică.

CUPRINS

PREFAȚĂ – 15

PRESCURTĂRI – 17

I. NOȚIUNI GENERALE DE FARMACIE CLINICĂ (*Aurelia Nicoleta Cristea*) – 21

1. Farmacia clinică și rolul farmacistului clinician – 22

1.1. Farmacia clinică. Definiții – 22

1.2. Cauzele și necesitatea apariției și dezvoltării – 22

2. Scurt istoric al farmaciei clinice – 24

2.1. Invățământul de farmacie clinică – 24

2.2. Cercetarea de farmacie clinică – 26

2.3. Practica de farmacie clinică – 26

3. Liberalizarea accesului la medicament și creșterea rolului de consilier al farmacistului – 28

3.1. Caracterul dual al medicamentului. Politici în domeniul medicamentului și liberalizarea accesului la medicament. Creșterea riscului de abuz – 28

3.2. Măsuri de combatere a riscului de abuz. Creșterea rolului de consilier al farmacistului – 33

3.3. Medicamentele OTC. Potențialul farmacotoxicologic – 36

4. Asistența farmaceutică (Pharmaceutical care). Activitățile specifice de farmacie clinică, în spital și în farmacia de comunitate – 38

4.1. Asistența farmaceutică și activitățile specifice de farmacie clinică, în spital – 38

4.2. Asistența farmaceutică și activitățile specifice de farmacie clinică, în farmacia de comunitate – 40

II. NOȚIUNI GENERALE DE FARMACOTERAPIE ȘTIINȚIFICĂ ȘI RAȚIONALĂ (*Aurelia Nicoleta Cristea*) – 47

1. Tipuri de farmacoterapie – 48

2. Clasificarea ATC a medicamentelor – 49

3. Medicamente esențiale – 49

4. Medicamente P (personale) – 51

5. Medicamente OTC (over the counter) – 51

5.1. Criterii de admisibilitate și de neadmisibilitate pe lista de medicamente OTC – 52

5.2. Potențialul farmacotoxicologic al medicamentelor OTC – 52

6. Produse farmaceutice cu asocieri fixe de medicamente. Criterii științifice de asociere – 54

7. Selectivitatea clinică a medicamentelor – 56

7.1. Efectul terapeutic și efectele secundare, mediate de tipuri diferite de receptori – 56

- 7.2. Efectul terapeutic și efectele secundare, mediate de același tip de receptori, situați în teritorii diferite – 57
- 7.3. Efectul terapeutic și efectele secundare, mediate de același tip de receptori, situați în același țesut – 57
8. Farmacomania și farmacofobia – 58
9. Principii pentru o farmacoterapie științifică și rațională – 59
 - 9.1. Etapele demersului farmacoterapeutic – 59
 - 9.2. Principii fiziologice-farmacologice pentru o farmacoterapie științifică și rațională sau farmacoterapia științifică-rațională, la granița dintre adaptabilitatea fiziologică și agresiunea farmacologică – 64
10. Medicamente cu posologie progresivă – 66
11. Medicamente sistate progresiv – 67
 - 11.1. Tipurile de efecte adverse, ce apar la sistarea bruscă a farmacoterapiei – 67
 - 11.2. Medicamentele care nu trebuie sistate brusc – 68
12. Măsuri pentru optimizarea complianței – 68
13. Supravegherea terapeutică și optimizarea farmacoterapiei – 70
 - 13.1. Particularitățile supravegherii terapeutice – 70
 - 13.2. Tipurile supravegherii terapeutice – 72
14. Rolul farmacoterapiei bazate pe evidențe – 74

III. PRINCIPII GENERALE PRIVIND PRESCRIȚIA FARMACOTERAPEUTICĂ (Ioana Laura Turculeț) – 75

1. Prescripția medicală – 76
 - 1.1. Definiție – 76
 - 1.2. Componentele prescripției medicale – 76
 - 1.3. Reguli de completare a prescripției farmacoterapeutice – 79
2. Erori în prescrierea medicamentelor – 81
 - 2.1. Lizibilitatea – 81
 - 2.2. Neclarități în exprimare – 81
 - 2.3. Abrevieri – 82
 - 2.4. Unități de măsură – 82
3. Prescrierea medicamentelor cu regim special (stupefiant, toxice) – 82
4. Complianța – 82
 - 4.1. Îmbunătățirea complianței la tratament – 83

IV. ANALIZA ȘTIINȚIFICĂ A PRESCRIȚIEI FARMACOTERAPEUTICE (Aurelia Nicoleta Cristea) – 85

1. Erori de prescripție – 86
 - 1.1. Statistici – 86
 - 1.2. Tipuri de erori – 87
 - 1.3. Cauzele erorilor – 90
 - 1.4. Soluții – 90
2. Obiectivele analizei științifice a prescripției – 91
 - 2.1. Analiza prealabilă – 91
 - 2.2. Controlul coerenței tratamentului – 92

- 2.3. Controlul posologiei (doze, ritmul administrării) – 92
- 2.4. Cercetarea respectării precauțiilor și contraindicațiilor – 94
- 2.5. Cercetarea interacțiunilor medicamentoase – 110
3. Finalitatea analizei științifice a prescripției – 112

V. INFORMAREA ȘI CONSILIEREA PACIENTULUI PRIVIND PRESCRIȚIA FARMACOTERAPEUTICĂ (Aurelia Nicoleta Cristea) – 113

1. Posologie (doze, ritm, durată) – 114
2. Modul de administrare – 115
 - 2.1. Cale de administrare și modalitate corectă de abordare – 115
 - 2.2. Timpul optim de administrare – 115
 - 2.3. Farmacoterapie ce nu se sistează brusc – 117
3. Reacții nedorite ale medicamentelor – 120
 - 3.1. Reacții adverse (RA) previzibile, de raportat imediat – 120
 - 3.2. Efectele medicamentelor asupra colorației fecalelor și urinii (discolorații) – 121
4. Precauții și contraindicații – 122
5. Asocieri contraindicate sau cu precauții – 123
 - 5.1. Incompatibilități *in vitro* – 124
 - 5.2. Interacțiuni *in vivo* – 126

VI. CONSILIEREA MEDICAȚIEI OTC (Cristina Daniela Marineci, C. Chiriță, Aurelia Nicoleta Cristea) – 135

1. Medicația OTC: noțiuni generale – 136
 - 1.1. Condiții pentru accesul pe lista de produse OTC – 136
 - 1.2. Inscripționarea ambalajelor produselor OTC – 136
2. Farmacologia substanțelor medicamentoase (DCI), admise în produse farmaceutice OTC pentru uz intern (biodisponibilitate, farmacocinetică, farmacodinamie, farmacoterapie, farmacografie, farmacotoxicologie, farmacoepidemiologie, interacțiuni) – 137
 - 2.1. DCI admise fără limitare de doză (= DCI-OTC) – 137
 - 2.2. DCI admise la doze mici (= DCI-nonOTC) – 165
 - 2.3. DCI-nonOTC admise în produse OTC exclusiv în combinații cu DCI-OTC – 168
3. Noțiuni de consiliere a automedicației cu produse OTC – 173
4. Atenționări speciale – 174
 - 4.1. A nu se elibera greșit – 174
 - 4.2. A nu se abuza – 175
 - 4.3. Nu la îndemâna copiilor – 175
 - 4.4. Contraindicații și precauții speciale – 176
 - 4.5. Corespondența DCI / Produse OTC. Produse OTC cu asocieri de DCI-OTC și DCI-nonOTC – 178

- 7.2. Efectul terapeutic și efectele secundare, mediate de același tip de receptori, situați în teritorii diferite – 57
- 7.3. Efectul terapeutic și efectele secundare, mediate de același tip de receptori, situați în același țesut – 57
8. Farmacomania și farmacofobia – 58
9. Principii pentru o farmacoterapie științifică și rațională – 59
 - 9.1. Etapele demersului farmacoterapeutic – 59
 - 9.2. Principii fiziologice-farmacologice pentru o farmacoterapie științifică și rațională sau farmacoterapia științifică-rațională, la granița dintre adaptabilitatea fiziologică și agresiunea farmacologică – 64
10. Medicamente cu posologie progresivă – 66
11. Medicamente sistate progresiv – 67
 - 11.1. Tipurile de efecte adverse, ce apar la sistarea bruscă a farmacoterapiei – 67
 - 11.2. Medicamentele care nu trebuie sistate brusc – 68
12. Măsuri pentru optimizarea complianței – 68
13. Supravegherea terapeutică și optimizarea farmacoterapiei – 70
 - 13.1. Particularitățile supravegherii terapeutice – 70
 - 13.2. Tipurile supravegherii terapeutice – 72
14. Rolul farmacoterapiei bazate pe evidențe – 74

III. PRINCIPII GENERALE PRIVIND PRESCRIȚIA FARMACOTERAPEUTICĂ (Ioana Laura Turculeț) – 75

1. Prescripția medicală – 76
 - 1.1. Definiție – 76
 - 1.2. Componentele prescripției medicale – 76
 - 1.3. Reguli de completare a prescripției farmacoterapeutice – 79
2. Erori în prescrierea medicamentelor – 81
 - 2.1. Lizibilitatea – 81
 - 2.2. Neclarități în exprimare – 81
 - 2.3. Abrevieri – 82
 - 2.4. Unități de măsură – 82
3. Prescrierea medicamentelor cu regim special (stupefiant, toxice) – 82
4. Complianța – 82
 - 4.1. Îmbunătățirea complianței la tratament – 83

IV. ANALIZA ȘTIINȚIFICĂ A PRESCRIȚIEI FARMACOTERAPEUTICE (Aurelia Nicoleta Cristea) – 85

1. Erori de prescripție – 86
 - 1.1. Statistici – 86
 - 1.2. Tipuri de erori – 87
 - 1.3. Cauzele erorilor – 90
 - 1.4. Soluții – 90
2. Obiectivele analizei științifice a prescripției – 91
 - 2.1. Analiza prealabilă – 91
 - 2.2. Controlul coerenței tratamentului – 92

- 2.3. Controlul posologiei (doze, ritmul administrării) – 92
- 2.4. Cercetarea respectării precauțiilor și contraindicațiilor – 94
- 2.5. Cercetarea interacțiunilor medicamentoase – 110
3. Finalitatea analizei științifice a prescripției – 112

V. INFORMAREA ȘI CONSILIEREA PACIENTULUI PRIVIND PRESCRIȚIA FARMACOTERAPEUTICĂ (Aurelia Nicoleta Cristea) – 113

1. Posologie (doze, ritm, durată) – 114
2. Modul de administrare – 115
 - 2.1. Cale de administrare și modalitate corectă de abordare – 115
 - 2.2. Timpul optim de administrare – 115
 - 2.3. Farmacoterapie ce nu se sistează brusc – 117
3. Reacții nedorite ale medicamentelor – 120
 - 3.1. Reacții adverse (RA) previzibile, de raportat imediat – 120
 - 3.2. Efectele medicamentelor asupra colorației fecalelor și urinii (discolorații) – 121
4. Precauții și contraindicații – 122
5. Asocieri contraindicate sau cu precauții – 123
 - 5.1. Incompatibilități *in vitro* – 124
 - 5.2. Interacțiuni *in vivo* – 126

VI. CONSILIEREA MEDICAȚIEI OTC (Cristina Daniela Marineci, C. Chiriță, Aurelia Nicoleta Cristea) – 135

1. Medicația OTC: noțiuni generale – 136
 - 1.1. Condiții pentru accesul pe lista de produse OTC – 136
 - 1.2. Inscripționarea ambalajelor produselor OTC – 136
2. Farmacologia substanțelor medicamentoase (DCI), admise în produse farmaceutice OTC pentru uz intern (biodisponibilitate, farmacocinetică, farmacodinamie, farmacoterapie, farmacografie, farmacotoxicologie, farmacoepidemiologie, interacțiuni) – 137
 - 2.1. DCI admise fără limitare de doză (= DCI-OTC) – 137
 - 2.2. DCI admise la doze mici (= DCI-nonOTC) – 165
 - 2.3. DCI-nonOTC admise în produse OTC exclusiv în combinații cu DCI-OTC – 168
3. Noțiuni de consiliere a automedicației cu produse OTC – 173
4. Atenționări speciale – 174
 - 4.1. A nu se elibera greșit – 174
 - 4.2. A nu se abuza – 175
 - 4.3. Nu la îndemâna copiilor – 175
 - 4.4. Contraindicații și precauții speciale – 176
 - 4.5. Corespondența DCI / Produse OTC. Produse OTC cu asocieri de DCI-OTC și DCI-nonOTC – 178

VII. CONSULTAȚIA MINIMALĂ ÎN FARMACIA DE COMUNITATE ȘI RECOMANDAREA FARMACOTERAPEUTICĂ DE PRIMĂ INTENȚIE (Aurelia Nicoleta Cristea) – 181

1. Problematika consultației minimale în farmacia de comunitate – 183
 - 1.1. Justificarea consultației minimale – 183
 - 1.2. Cine poate exercita activitatea de asistentă farmaceutică (pharmaceutical care), pe bază de consultație minimală a pacientului, în farmacia de comunitate – 185
 - 1.3. Spațiul de consultație (confidențialitate) – 186
 - 1.4. Metodologia consultației minimale, în farmacia de comunitate – 186
2. Febra – 194
 - 2.1. Consultația minimală – 194
 - 2.2. Farmacoterapia OTC, în sindromul febril – 203
3. Tusea – 205
 - 3.1. Consultația minimală – 206
 - 3.2. Farmacoterapia OTC, în tuse – 208
4. Ochiul roșu și dureros – 210
 - 4.1. Consultația minimală – 211
 - 4.2. Farmacoterapia OTC, în ochiul roșu și dureros – 215
5. Cefalee, migrenă – 216
 - 5.1. Consultația minimală – 217
 - 5.2. Farmacoterapia OTC, în sindromul cefalgic – 225
6. Durerea (vertebrală, a membrelor, abdominală, toracală) – 229
 - 6.1. Consultația minimală – 230
 - 6.2. Farmacoterapia OTC, în sindroame dureroase – 247
7. Constipația – 254
 - 7.1. Consultația minimală – 254
 - 7.2. Farmacoterapia OTC, în constipație – 255
8. Diareea acută și cronică – 258
 - 8.1. Consultația minimală – 259
 - 8.2. Farmacoterapia OTC, în sindromul diareic – 263
9. Îngrijirea unei plăgi – 267

VIII. EDUCAȚIA TERAPEUTICĂ ȘI FARMACOTERAPEUTICĂ A PACIENȚILOR (Aurelia Nicoleta Cristea, Diana Simona Negru) – 271

1. Reguli generale – 273
 - 1.1. Reguli aplicabile la toate medicamentele – 273
 - 1.2. Reguli aplicabile medicamentelor eliberate fără prescripție medicală (OTC) – 274
 - 1.3. Reguli aplicabile medicamentelor eliberate pe bază de prescripție medicală (rețetă, ordonanță) – 275
2. Reguli raportate la starea fiziologică particulară – 275
 - 2.1. Sexul – 275
 - 2.2. Sarcina și perioada perinatală – 276
 - 2.3. Perioada alăptării – 276

- 2.4. Nou-născutul și copilul mic – 276
- 2.5. Copilul – 277
- 2.6. Subiectul vârstnic – 277
3. Reguli raportate la starea patologică – 277
 - 3.1. Insuficiența renală – 278
 - 3.2. Insuficiența hepatică – 279
 - 3.3. Terenul alergic (atopie, sensibilizare, alergii) – 279
 - 3.4. Afecțiuni cardiovasculare – 279
 - 3.5. Afecțiuni respiratorii – 281
 - 3.6. Afecțiuni digestive – 281
 - 3.7. Diabetul zaharat – 283

ANEXE

1. Modul de administrare corect al unor forme farmaceutice (C. Chiriță – după Ghidul OMS, 2000, cu acordul autorilor ediției în limba română) – 285
2. Incompatibilități medicament-medicament *in vitro* (Aurelia Nicoleta Cristea) – 299
3. Interacțiuni medicament-medicament *in vivo* (Aurelia Nicoleta Cristea) – 309
4. Substanțe medicamentoase și droguri biotransformate de sistemul oxidativ microzomal hepatic (SOMH), pe calea citocromului P450 (CYP) (Cristina Daniela Marinici) – 333
5. Reacții adverse de semnalat imediat (Aurelia Nicoleta Cristea) – 337
6. Reacții adverse la sisterea bruscă a farmacoterapiei (Aurelia Nicoleta Cristea) – 367
7. Contraindicații ale medicamentelor în diverse patologii (Aurelia Nicoleta Cristea) – 373
8. Contraindicații și precauții ale medicamentelor în activități speciale (C. Chiriță) – 383
 - 8.1. Medicamente – conducători auto – 383
 - 8.2. Medicamente – sportivi – 392
9. Interacțiunile medicamentelor cu alimentele (Cristina Zbârcea) – 397
10. Produse medicamentoase OTC (Cristina Daniela Marinici) – 405

INDEX – 417

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ – 421

CONTENTS

PREFACE - 15

ABBREVIATIONS - 17

I. GENERAL TERMS OF CLINICAL PHARMACY (Aurelia Nicoleta Cristea) - 21

1. Clinical pharmacy and the role of clinical pharmacist - 22

- 1.1. Clinical pharmacy. Definitions - 22
- 1.2. Reasons and necessity for the appearance and the development of clinical pharmacy - 22

2. Short history of clinical pharmacy - 24

- 2.1. Clinical Pharmacy teaching - 24
- 2.2. Clinical Pharmacy research - 26
- 2.3. Clinical Pharmacy practice - 26

3. Liberalization of the access to drugs and the growing role of the pharmacist as counsellor - 28

- 3.1. The dual character of drugs. Politics in the fields of drug and liberalization of the access to drugs. Growing risk of drug abuse - 28
- 3.2. Measures to fight the abuse risk. Growing role of the pharmacist as counsellor - 33
- 3.3. OTC (over the counter) drugs. Pharmacotoxicological potential - 36

4. Pharmaceutical care. Clinical pharmacy specific activities, in hospital and in community pharmacy - 38

- 4.1. Pharmaceutical care and clinical pharmacy specific activities in hospital - 38
- 4.2. Pharmaceutical care and clinical pharmacy specific activities in community pharmacy - 40

II. GENERAL TERMS OF SCIENTIFIC AND RATIONAL PHARMACOTHERAPY (Aurelia Nicoleta Cristea) - 47

1. Types of pharmacotherapy - 48

2. ATC classification of drugs - 49

3. Essential drugs - 49

4. P (personal) drugs - 51

5. OTC drugs - 51

- 5.1. Admissibility and non-admissibility criteria to consider a drug as OTC - 52
- 5.2. OTC drugs' pharmacotoxicological potential - 52

6. Pharmaceutical products with fix drug associations. Scientific criteria of association - 54

7. Clinical selectivity of drugs - 56

- 7.1. Therapeutic and secondary effects, mediated by different types of receptors - 56

- 7.2. Therapeutic and secondary effects, mediated by the same type of receptors, located in different areas - 57
- 7.3. Therapeutic and secondary effects, mediated by the same type of receptors, located in the same tissue - 57

8. Pharmacomania and Pharmacophobia - 58

9. Principles for a scientific and rational pharmacotherapy - 59

- 9.1. Steps of the therapeutic process - 59
- 9.2. Physiologic-pharmacologic principles for a scientific and rational pharmacotherapy - 64

10. Drugs with progressive dosage - 66

11. Drugs with progressive cessation of therapy - 67

- 11.1. Types of adverse reactions which follow the sudden cessation of therapy - 67
- 11.2. Drugs that must be not suddenly stopped - 68

12. Measures for optimization of compliance - 68

13. Therapeutic surveillance and pharmacotherapy optimization - 70

- 13.1. Therapeutic surveillance particularities - 70
- 13.2. Types of therapeutic surveillance - 72

14. The role of pharmacotherapy based on evidences - 74

III. GENERAL PRINCIPLES OF THE PHARMACOTHERAPEUTIC PRESCRIPTION (Ioana Laura Turculeț) - 75

1. Medical Prescription - 76

- 1.1. Definition - 76
- 1.2. Parts of the medical prescription - 76
- 1.3. Writing rules of the pharmaceutical prescription - 79

2. Errors in prescribing drugs - 81

- 2.1. Illegible handwriting - 81
- 2.2. Ambiguous expression - 81
- 2.3. Abbreviations - 82
- 2.4. Measuring units - 82

3. Prescription of the drugs with special regimen (narcotics, toxic drugs) - 82

4. Compliance - 82

- 4.1. Improving compliance to treatment - 83

IV. SCIENTIFIC ANALYSIS OF THE PHARMACOTHERAPEUTICAL PRESCRIPTION (Aurelia Nicoleta Cristea) - 85

1. Prescription errors - 86

- 1.1. Statistics - 86
- 1.2. Errors types - 87
- 1.3. Causes - 90
- 1.4. Solutions - 90

2. Objectives of the scientific analysis of the prescription - 91

- 2.1. Previous analysis - 91
- 2.2. Control of the coherence of the treatment - 92

- 2.3. Control of posology (doses, administration frequency) – 92
- 2.4. Verifying the existence of precautions and contraindications – 94
- 2.5. Studying the drug-drug interactions – 110
3. The finality of the medical prescription analysis – 112

V. INFORMATION AND COUNSELLING OF THE PATIENT REGARDING PHARMACOTHERAPEUTICAL PRESCRIPTION (*Aurelia Nicoleta Cristea*) – 113

1. Dosage (doses, rhythm, duration) – 114
2. Mode of administration – 115
 - 2.1. Route of administration and correct approach – 115
 - 2.2. Optimal administration time – 115
 - 2.3. Pharmacotherapy that may be not stopped suddenly – 117
3. Untoward reactions of the drugs – 120
 - 3.1. Predictable adverse reactions (AR), to report immediately – 120
 - 3.2. Drugs effect on coloration of the urine and faeces (discolorations) – 121
4. Precautions and contraindications reported to: – 122
5. Contraindicated or precautions associations – 123
 - 5.1. *In vitro* incompatibilities – 124
 - 5.2. *In vivo* interactions – 126

VI. COUNSELLING OF OTC MEDICATION (*Cristina Daniela Marinici, C. Chiriță, Aurelia Nicoleta Cristea*) – 135

1. OTC medication: general terms – 136
 - 1.1. Conditions for a drug to be an OTC product – 136
 - 1.2. Labeling OTC products – 136
2. Pharmacology of therapeutic substances (DCI) admitted as OTC products for internal use (bioavailability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacotherapy, pharmacotoxicology, pharmacoepidemiology, interactions) – 137
 - 2.1. DCI accepted without limiting the doses (= DCI-OTC) – 137
 - 2.2. DCI accepted at low doses (= DCI-nonOTC) – 165
 - 2.3. DCI-nonOTC accepted in OTC products exclusively in combination with DCI-OTC – 168
3. Counselling auto-medication with OTC products – 173
4. Special issues – 174
 - 4.1. Do not dispense wrongly – 174
 - 4.2. Do not abuse – 175
 - 4.3. Keep out of reach of children – 175
 - 4.4. Special contraindications and precautions – 176
 - 4.5. DCI / OTC products correspondence. OTC products with DCI-OTC and DCI-nonOTC associations – 178

VII. MINIMAL CONSULTATION IN THE COMMUNITY PHARMACY AND FIRST LINE PHARMACOTHERAPEUTIC RECOMMENDATION (*Aurelia Nicoleta Cristea*) – 181

1. Problems of the minimal consultation in the community pharmacy – 183
 - 1.1. Justifying minimal consultation – 183
 - 1.2. Professionals eligible to practice pharmaceutical care activities in the community pharmacy, based on patient's minimal consultation – 185
 - 1.3. Consultation (confidentiality) area – 186
 - 1.4. Minimal consultation methodology, in the community pharmacy – 186
2. Fever – 194
 - 2.1. Minimal consultation – 194
 - 2.2. OTC pharmacotherapy in fever – 203
3. Coughing – 205
 - 3.1. Minimal consultation – 206
 - 3.2. OTC pharmacotherapy in cough syndrome – 208
4. Red, painful eye – 210
 - 4.1. Minimal consultation – 211
 - 4.2. OTC pharmacotherapy in red and painful eye – 215
5. Cephalalgia, migraine – 216
 - 5.1. Minimal consultation – 217
 - 5.2. OTC pharmacotherapy in cephalalgic syndrome – 225
6. Pain (vertebral, of the limbs, abdominal, thoracic) – 229
 - 6.1. Minimal consultation – 230
 - 6.2. OTC pharmacotherapy in pain syndromes – 247
7. Constipation – 254
 - 7.1. Minimal consultation – 254
 - 7.2. OTC pharmacotherapy in constipation – 255
8. Acute and chronic diarrhoea – 258
 - 8.1. Minimal consultation – 259
 - 8.2. OTC pharmacotherapy in diarrhoeic syndrome – 263
9. Nursing a wound – 267

VIII. THERAPEUTIC AND PHARMACOTHERAPEUTIC EDUCATION OF PATIENTS (*Aurelia Nicoleta Cristea, Diana Simona Negru*) – 271

1. General rules – 273
 - 1.1. Rules applicable to all drugs – 273
 - 1.2. Rules applicable to OTC drugs – 274
 - 1.3. Rules applicable to drugs dispensed only on medical prescription – 275
2. Rules related to particular physiological situations – 275
 - 2.1. Gender – 275
 - 2.2. Pregnancy and peripuerperal period – 276
 - 2.3. Lactation – 276

- 2.4. New-born and the little child – 276
- 2.5. Child – 277
- 2.6. Elderly – 277
3. Rules related to pathological situations – 277
 - 3.1. Renal failure – 278
 - 3.2. Hepatic failure – 279
 - 3.3. Allergic individuals – 279
 - 3.4. Cardiovascular diseases – 279
 - 3.5. Respiratory diseases – 281
 - 3.6. Gastric and duodenal diseases – 281
 - 3.7. Diabetes mellitus – 283

ANNEXES

1. The right way of administration of different pharmaceutical formulations (C. Chiriță – after Ghidul OMS, 2000, with the approval of the authors of the Romanian translated edition) – 285
2. *In vitro* drug-drug incompatibilities (Aurelia Nicoleta Cristea) – 299
3. *In vivo* drug-drug interactions (Aurelia Nicoleta Cristea) – 309
4. Therapeutic substances and drugs metabolized by the oxidative microsomal hepatic system (SOMH), through P450 cytochrome (CYP) (Cristina Daniela Marineci) – 333
5. Adverse reactions to be immediately reported (Aurelia Nicoleta Cristea) – 337
6. Adverse reaction at suddenly interrupting pharmacotherapy (Aurelia Nicoleta Cristea) – 367
7. Contraindications of drugs related to different pathologies (Aurelia Nicoleta Cristea) – 373
8. Contraindications and precautions of drugs related to special activities (C. Chiriță) – 383
 - 8.1. Drugs – drivers – 383
 - 8.2. Drugs – sportsmen – 392
9. Drug – food interactions (Cristina Zbârcea) – 397
10. OTC therapeutic products (Cristina Daniela Marineci) – 405

INDEX – 417

SELECTIVE BIBLIOGRAPHY – 421

PREFATA

În ansamblul cunoștințelor și deprinderilor necesare practicării profesiei de farmacist, cred că farmacia clinică - disciplină care a apărut mult mai recent, are un rol hotărâtor în finalizarea eforturilor întreprinse de farmacist în vederea îmbunătățirii stării de sănătate a populației. De aceea, după ce m-am ocupat de farmacologia generală și de farmacologia specială, am considerat necesar să acord importanță cuvenită farmaciei clinice.

Date fiind particularitățile asistenței farmaceutice în farmacia de comunitate și în spital, această carte este structurată în două volume, cu apariție succesivă: vol. I, Farmacia clinică în farmacia de comunitate (2006) și vol. II, Farmacia clinică în spital (2007).

Intenția mea este de a prezenta o carte de farmacie clinică practică, utilă atât studentului cât și farmacistului practician, în asistența farmaceutică a pacienților (pharmaceutical care).

Cunoștințele biomedicale în general și cele de farmacoterapie - farmacoepidemiologie în special stau la baza specialității de farmacie clinică, dar însușirea modalităților practice specifice, de punere în valoare a acestor cunoștințe, este esențială pentru exercitarea activităților de farmacie clinică, în farmacia de comunitate și în spital.

În consecință, nu ne-am propus ca această carte să fie o farmacoterapie practică și nici o farmacie clinică generală limitată la principii, tipuri de activități de farmacie clinică și formulare specifice acestei activități. Am dorit să construim un îndreptar de aplicare a farmacoterapiei, în condițiile concrete de asistență farmaceutică a pacientului. În acest sens, am aplicat cunoștințele noastre de farmacoterapie-grafie, farmacotoxicologie și farmacoepidemiologie, la principiile și activitățile moderne de farmacie clinică. Fiecare situație profesională concretă, în care farmacistul poate fi pus în fața pacientului, este susținută prin exemplificări concludente și suficiente privind medicația, pentru înțelegerea demersului de aplicare rapidă a cunoștințelor, la contextul fiziopatologic și farmacoterapeutic particular al bolnavului.

În vol. I, care tratează Farmacia clinică în farmacia de comunitate, sunt prezentate mai întâi noțiunile generale de farmacie clinică și de farmacoterapie științifică- rațională (cap. I și II). În capitolele următoare, sunt dezvoltate activitățile de asistență farmaceutică farmacoterapeutică care pot fi desfășurate în contextul cadrului organizatoric actual (consilierea medicației prescrise de medic, consilierea automedicației OTC, precum și educația terapeutică și farmacoterapeutică a pacienților). Un capitol original special este rezervat activității de consiliere minimală și recomandare farmacoterapeutică OTC de primă intenție, în farmacia de comunitate. În edițiile viitoare ale cărții, vor fi dezvoltate și alte activități de asistență farmaceutică, pentru care există deja experiență în țările occidentale (asistența problemelor de terapie medicamentoasă, asistența la

domiciliu etc.). In anexe sunt prezentate reacții adverse, contraindicații și interacțiuni, utile în activitatea clinică. Tabelele nu cuprind liste exhaustive, ci selectiv, exemple cu semnificație clinică, frecvent întâlnite în practică și care trebuie cunoscute și reținute de farmacistul practician. Pentru facilitarea memorării, exemplele sunt însoțite de explicația fenomenelor farmacologice implicate. Prima anexă relevă modul corect de administrare al unor forme farmaceutice (conform cu ghidul OMS). Produsele farmaceutice OTC (nomenclator / 2006) sunt listate în anexă. În sprijinul farmacistului practician, denumirea comună internațională (DCI) a medicamentelor exemplificate este asociată cu produse farmaceutice înregistrate (după criterii nepărținitoare, toate companiile de medicamente regăsindu-se în carte).

În vol. II, vor fi tratate activitățile de farmacie clinică specifice spitalului, între care și monitorizarea farmacoterapeutică.

În această carte am pus o parte din sufletul și pasiunea mea pentru specialitatea de farmacist clinician, pe care am crescut-o cu drag în mintea mea, începând cu anul 1993 când am propus proiectul de pregătire în specialitatea de farmacie clinică în țara noastră.

Aș dori ca această carte, în totalitatea ei (vol. I și II), să reprezinte o carte de căpătâi pentru studierea și practicarea farmaciei clinice în România.

Prof. Dr. farm. Aurelia Nicoleta Cristea

PRESCURTĂRI

5HT	5-hidroxitriptamină (serotonină)
AAS	acid acetilsalicilic
ACTH	hormon adrenocorticotrop
ADH	alcooldehidrogenază
ADR	adrenalină
AINS	antiinflamatoare nesteroidiene
AIS	antiinflamatoare steroidiene
ALDH	aldehiddehidrogenază
AMPc	acid adenosinmonofosforic ciclic
ANM	Agencia Națională a Medicamentului
ATP	acid adenosintrifosforic
AVC	accident vascular cerebral
Bd	biodisponibilitate
BMJ	British Medical Journal
BPOC	bronhopneumopatia cronică obstructivă
CI	Contraindicații
Cl _H	clearance hepatic
COMT	catecolometil-transferază
conc	concentrație
CoQ	coenzima Q
COX	ciclooxigenază
Cp	concentrație plasmatică
cp	comprimat
CP	propionat de celuloză
CPK	creatin fosfokinază
CPOE	computerised prescriber order entry
cps	capsulă
CV	cardiovascular
CYP	citocrom P450
DA	dopamină
DCI	denumirea comună internațională
dj	drajeu
DM	doza maximă
DTP	Drugs Therapy Problems
ECA	enzima de conversie a angiotensinei
EKG	electrocardiogramă
EPO	Eritropoietina
ESCP	European Society of Clinical Pharmacy
EVA	etilenvinil acetat
FAARD	fast acting antirheumatic drugs
FDA	Food and Drug Administration
Fdin	Farmacodinamie

Fepid	Farmacoepidemiologie	=
Fgraf	Farmacografie	=
Fter	Farmacoterapie	=
Ftox	Farmacotoxicologie	=
GABA	acid γ -aminobutiric	=
GD	gastroduodenal	=
GI	gastro-intestinal	=
G-6-PD	glucozo-6-fosfatdehidrogenază	=
HLA	human leucocyte antigens	=
HP	Helicobacter pylori	=
HTA	hipertensiune arterială	=
hTA	hipotensiune arterială	=
IC	insuficiență cardiacă	=
IEC	inhibitor al enzimei de conversie al angiotensinei	=
IH	insuficiență hepatică	=
Ig	imunoglobuline	=
i.m.	intramuscular	=
i.r.	intrarectal	=
IMA	infarct miocardic acut	=
IMAO	inhibitor de monoaminoxidază	=
inj	injectabil	=
IR	insuficiență renală	=
i.v.	intravenos	=
ISRS	inhibitor selectiv al recaptării serotoninei	=
IT	indice terapeutic	=
LCR	lichid cefalorahidian	=
LED	lupus eritematos diseminat	=
LSD	dietilamida acidului lisergic	=
MSF	Ministerul Sănătății și Familiei	=
NA	noradrenalină	=
OMS	Organizația Mondială a Sănătății	=
OTC	over the counter	=
PAS	acidul para-aminosalicilic	=
PCE	poliartrită cronică evolutivă	=
PDE	fosfodiesterază	=
PG	prostaglandină	=
p.o.	per os	=
PRM	Problemas Relacionados con Medicamentos	=
Prop.fiz.chim.	Proprietăți fizico-chimice	=
PSlitice	parasimpatolitice	=
PSnim	parasimpatomimetic	=
PTM	probleme de terapie medicamentoasă	=
PVC	policlorură de vinil	=
R	receptor	=
RA	reații adverse	=

RPA	reumatism poliarticular acut	=
s.c.	subcutanat	=
SERM	modulatori selectivi ai receptorilor pentru estrogeni	=
Si	silicon	=
Snim	simpatomimetic	=
SNC	sistem nervos central	=
sol	soluție	=
SOMH	sistem oxidazic microzomal hepatic	=
sup	supozitor	=
susp	suspensie	=
T1/2	timp de înjumătățire	=
t-ra	tinctură	=
TA	tensiune arterială	=
tb	tabletă	=
TBC	tuberculoză	=
TX	tromboxan	=
UD	ulcer duodenal	=
UG	ulcer gastric	=
UG-D	ulcerul gastro-duodenal	=
USP	United State Pharmacopoeia	=
Vd	volum de distribuție	=
VSH	viteza de sedimentare a hematiilor	=

CAPITOLUL I

NOȚIUNI GENERALE DE FARMACIE CLINICĂ

Aurelia Nicoleta Cristea

1. **Farmacia clinică și rolul farmacistului clinician – 22**
 - 1.1. Farmacie clinică. Definiții – 22
 - 1.2. Cauzele și necesitatea apariției și dezvoltării – 22
2. **Scurt istoric al farmaciei clinice – 24**
 - 2.1. Invățământul de farmacie clinică – 24
 - 2.1.1. Invățământul post universitar de formare continuă – 24
 - 2.1.2. Invățământul universitar – 25
 - 2.1.3. Invățământul post universitar de specializare – 25
 - 2.2. Cercetarea de farmacie clinică – 26
 - 2.3. Practica de farmacie clinică – 26
 - 2.3.1. Practica de farmacie clinică în spital – 26
 - 2.3.2. Practica de farmacie clinică în farmacia de comunitate – 27
3. **Liberalizarea accesului la medicament și creșterea rolului de consilier al farmacistului – 28**
 - 3.1. Caracterul dual al medicamentului. Politici în domeniul medicamentului și liberalizarea accesului la medicament. Creșterea riscului de abuz – 28
 - 3.2. Măsuri de combatere a riscului de abuz. Creșterea rolului de consilier al farmacistului – 33
 - 3.2.1. Soluțiile de combatere a potențialului risc de abuz – 33
 - 3.2.2. Reglementări pentru selecția medicamentelor OTC – 34
 - 3.2.3. Reglementările pentru selecția medicamentelor compensate – 35
 - 3.2.4. Reglementările privind prospectul – 36
 - 3.2.5. Reglementările privind materialul publicitar pentru medicamentele OTC – 36
 - 3.3. Medicamentele OTC. Potențialul farmacotoxicologic – 36
4. **Asistența farmaceutică (Pharmaceutical care). Activitățile specifice de farmacie clinică, în spital și în farmacia de comunitate – 38**
 - 4.1. Asistența farmaceutică și activitățile specifice de farmacie clinică, în spital – 38
 - 4.2. Asistența farmaceutică și activitățile specifice de farmacie clinică, în farmacia de comunitate – 40

1. FARMACIA CLINICĂ ȘI ROLUL FARMACISTULUI CLINICIAN

1.1. FARMACIA CLINICĂ. DEFINIȚII

Farmacia clinică este știința și specialitatea farmaceutică ce utilizează optimal cunoștințele farmaceutice și biomedicale, în scopul ameliorării eficacității, securității, preciziei și economiei utilizării medicamentelor, de către pacienți și societate (definiția dată de Academia Națională de Farmacie din Franța).

Farmacia clinică este o specialitate modernă a profesiei de farmacist.

Scopul: dezvoltarea și asigurarea unei farmacoterapii științifice și raționale, la nivel de individ și societate.

Farmacistul clinician este orientat către pacient (*patient oriented*) și are rol de consilier în domeniul farmacoterapiei, al medicului și pacientului, în farmacia de spital și comunitate.

Cuvântul *clinic* înseamnă pat, în limba greacă. Prin urmare, etimologic, farmacia clinică este farmacia ce se desfășoară la patul bolnavului. Începută în spital, la patul bolnavului, alături de medic, farmacia clinică a fost ulterior extinsă și în farmacia de comunitate având ca obiectiv consilierea pacienților, iar apoi a fost propusă și pentru asistența la domiciliu (home care).

Farmacistul generalist clasic este orientat către medicament (*drug oriented*), având responsabilități în domeniile preparării, controlului de calitate, depozitării și gestionării medicamentelor, în conformitate cu regulile de bună practică.

1.2. CAUZELE ȘI NECESITATEA APARIȚIEI ȘI DEZVOLTĂRII

Explozia informațională în farmacologie și inevitabil în farmacoterapie, precum și evidențierea potențialului ridicat nu numai farmacotoxicologic ci și farmacoepidemiologic al medicamentelor moderne, sunt fenomene ce au impus necesitatea formării unui specialist pregătit strict pentru acest domeniu, specialist ce poate să fie un bun consilier atât al medicului, cât și al pacientului, în domeniul medicamentului și al impactului acestuia asupra pacientului. Acest specialist a fost denumit farmacist clinician și pregătit în acest sens.

Variabilitatea farmacologică relevată prin cercetări moderne (de farmacocinetică, farmacogenetică și farmacoinmunologie), precum și prin studii clinice statistice la nivel populațional, pune medicului o extrem de dificilă problemă pentru individualizarea farmacoterapiei și farmacografiei, la nivelul cerințelor actualizate. Ca urmare, s-a impus necesitatea optimizării farmacoterapiei individualizate, prin monitorizare pe baza unui criteriu mult mai precis decât cel clinic și biochimic și anume criteriul farmacocinetic (prin dozarea concentrației plasmatice a medicamentului). Această activitate modernă de monitorizare farmacocinetică a farmacoterapiei îi revine farmacistului clinician.

A. Explozia informațională în Farmacologie-Farmacoterapie

Farmacologia este o știință vie, care în ultimii 30 de ani a avut o dezvoltare explozivă spectaculoasă, determinată:

- pe de o parte de *explozia informațională din biologia celulară, moleculară și din genetică*, fenomen care a deschis calea spre dezvoltarea farmacodinamiei la nivel celular, molecular și genetic, precum și a farmacocineticii la nivel molecular și matematic;
- și pe de altă parte de extinderea studiilor postmarketing la nivel de cohortă, fapt ce a permis *dezvoltarea farmacotoxicologiei și creșterea farmacoepidemiologiei*, precum și a unei farmacoterapii bazate pe evidențe statistice populaționale.

Dezvoltarea farmacologiei a atras inevitabil și dezvoltarea farmacoterapiei, bazată pe introducerea în terapeutică a unui număr impresionant de medicamente noi (DCI și produse farmaceutice).

Explozia informațională în farmacologie și farmacoterapie înregistrează:

- peste 100 grupe farmacodinamice;
- numeroase mecanisme noi de acțiune farmacodinamică, unele selective;
- dezvoltarea ramurilor farmacologiei și apariția unor ramuri noi, unele interdisciplinare:
 - farmacocinetica, farmacodinamia, farmacotoxicologia, farmacografia, farmacoterapia, farmacoepidemiologia, farmacogenetica, farmacogeronologia, cronofarmacologia, farmacologia biochimică, farmacologia informațională;
 - dezvoltarea unor științe de graniță (interdisciplinare): biofarmacia.

B. Potențialul toxicologic și epidemiologic al medicamentelor

Potențialul toxicologic și epidemiologic al medicamentelor în general și al medicamentelor noi în special a fost relevant prin:

- raportări și studii de farmacovigilență;
- studiile moderne de farmacoepidemiologie.

Studiile intensive și extensive, postmarketing, au incriminat unele dintre medicamentele nou introduse în terapeutică, în procese grave farmacoepidemiologice și au impus retragerea acestora de pe piața farmaceutică.

Exemple:

- *Vioxx® (rofecoxib)*, antiinflamator inhibitor specific COX-2, clasa chimică coxibe, introdus în 1999 și retras în 2004, ca urmare a evidențierii riscului de creștere a evenimentelor cardiovasculare trombotice (IMA, AVC), prin inhibarea subtipului enzimatic COX-2, căruia i s-au descoperit proprietăți inhibitor de HMG-CoA- reductază,
- *Lypobay® (cerivastatin)*, hipocolesterolemiant inhibitor de HMG-CoA- reductază, clasa statine, a fost retras în 2001, datorită rapoartelor privind cazurile de rabdomioliză fatală, explicată prin faptul că mecanismul de acțiune inhibitor de HMG-CoA-reductază se circuitează biosinteza coenzimei esențiale Q10 (CoQ10, ubiquinona).

Este de subliniat faptul că nici medicamentele de tip OTC (over – the – counter), destinate automedicației, nu sunt lipsite de un potențial farmacotoxicologic și chiar toxicologic, în condițiile în care nu sunt utilizate corect.

C. Variabilitatea normală și anormală biologică și farmacologică

Cercetările de farmacologie experimentală, dar mai ales studiile clinice, incluzând monitorizarea pe criteriul farmacocinetic (pe baza concentrațiilor plasmatice ale medicamentului) au demonstrat realitatea și extensia variabilității farmacologice, ca expresie a variabilității biologice.

Tipuri de variabilitate farmacologică normală și anormală:

- *Congenitală:*
 - genetică;
 - HLA;
 - autoimună;
- *Dobândită:*
 - consecutivă inducției sau inhibiției enzimactice,
 - consecutivă reglării receptorilor: *up și down*;
 - imuno-alergică;

2. SCURT ISTORIC AL FARMACIEI CLINICE

Farmacia clinică este o specialitate farmaceutică modernă, care s-a născut în SUA, acum aproximativ 40 de ani. Tărâmul oamenilor practici și al tuturor posibilităților, a intuit necesitatea și a creat ad hoc o specialitate și un specialist, care să-și aducă contribuția la asigurarea unei farmacoterapii științifice și raționale, la nivel de individ și societate precum și la stoparea procesului farmacoepidemiologic.

2.1. ÎNVĂȚĂMÂNTUL DE FARMACIE CLINICĂ

2.1.1. Învățământul post universitar de formare continuă

În Europa, primul curs post universitar de formare continuă în farmacie clinică a fost introdus în anul 1974 în SPANIA, la Barcelona, la Spitalul St. Paul, de către farmacistul șef Joaquín BONAL.

În România, primul curs post universitar de formare continuă în farmacie clinică, pentru farmaciștii șefi ai farmaciilor de spitale, a fost introdus în anul 1985 în București, la Catedra de Farmacologie a Facultății de Farmacie din UMF "Carol Davila", de către prof. dr. doc. Dumitru Dobrescu. Cursul a fost ținut în perioada 1985-1990, de către inițiatorul prof. dr. doc. D. Dobrescu și apoi în perioada 1990-1994, de către conf. dr. Aurelia Nicoleta Cristea.

Prima carte românească de informare asupra farmaciei clinice, ca nouă și modernă direcție de activitate a farmacistului, a fost scrisă sub redacția prof. dr. I. Simiti, de la Facultatea de Farmacie, din UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj (Simiti I., sub redacția, Elemente de farmacie clinică, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1984).

2.1.2. Învățământul universitar

Învățământul universitar de farmacie clinică a început în:

- anul 1986, în Franța;
- anii 1995-1997, în România (introducere succesivă, în centrele universitare din Cluj, Tg-Mureș, Iași, București).

În România, în unele dintre centrele universitare (București, Iași), învățământul de farmacie clinică a început sub formă de învățământ facultativ, care apoi a fost transformat în obligatoriu (în corelație cu adaptarea locală la restructurarea planului de învățământ). Astfel, la București și Iași, învățământul de farmacie clinică a devenit obligatoriu în anul 2001, iar armonizarea cu celelalte centre universitare, privind numărul de ore aferent, s-a putut realiza abia în 2005.

În unele dintre centrele universitare (București și Iași), învățământul de farmacie clinică a fost creat și dezvoltat în cadrul disciplinei de farmacologie, de către cadre didactice cu formație de farmacologie, disciplinele de farmacologie devenind astfel Catedre de Farmacologie și Farmacie clinică. În celelalte centre universitare, cadrele didactice ale disciplinelor de farmacie clinică s-au format independent de disciplinele de farmacologie.

2.1.3. Învățământul post universitar de specializare

Învățământul post-universitar de specializare în farmacie clinică a început în:

- anul 1987, în Franța;
- anul 1994, în România.

Învățământul post-universitar de specializare, în farmacie clinică a fost organizat în sistem de:

- masterat, în Anglia și Spania;
- internat, în Franța;
- rezidențiat, în România.

În Spania, la Valencia de exemplu, sunt organizate, în sistem de masterat, următoarele direcții de pregătire postuniversitară în farmacie clinică:

- Master de Atención Farmaceutica Comunitaria și Diploma de Actualización en Atención Farmaceutica Comunitaria;
- Master de Farmacia Clínica y Asistencial en el entorno de Pharmaceutical Care și Diploma de Farmacia Clínica y Asistencial sau Diploma de Pharmaceutical Care.

În România, specializările în profesia de farmacist au fost aprobate prin Ordinul Ministrului Sănătății nr. 990 din 1993 și anume: farmacie clinică (3 ani), laborator farmaceutic (3 ani), industrie farmaceutică (3 ani) și farmacie generală (2 ani). Pregătirea a început din anul 1994. Organizarea sistemului de specializare: admiterea prin concurs la nivel național; atestarea prin examen la nivelul centrului universitar de pregătire; ocuparea de posturi, prin concurs pentru posturi, la nivel național.

Proiectul de plan de învățământ și programe analitice pentru specializarea în Farmacie clinică a fost conceput de prof. dr. Aurelia Nicoleta Cristea, de la Facultatea de Farmacie din UMF "Carol Davila", București.

Farmacia generală a fost desființată ca specializare, în anul 2005, din considerente de armonizare cu legislația farmaceutică din Comunitatea Europeană, unde nu există această specializare pentru farmaciștii din farmacia de comunitate.

În România, prima promoție de rezidenți în specialitatea de Farmacie clinică a avut un număr de 10 rezidenți și a fost repartizată pentru pregătire, în centrul universitar București, evoluând astfel:

- rezidențiat, în centrul universitar București, 1994-1996 (10 rezidenți);
- examen de atestare în specialitate, susținut în centrul universitar București, 1996 (10 absolvenți atestați);
- concurs de ocupare de posturi, decembrie 1996 (3 candidați); alegere de posturi, la:
 - Spitalul de Urgență Floreasca, București (2 posturi);
 - Spitalul Municipal Cluj (1 post).

Farmaciste cliniciene care au ocupat prin concurs posturi la Spitalul de Urgență Floreasca (Simona Fîrulescu și Elena Trușea) au efectuat timp de o lună zile, un program de training în farmacie clinică, în UK la Salford, Departamentul universitar de farmacie din Hope Hospital, cu sprijinul ESCP (European Society of Clinical Pharmacy), la propunerea prof. dr. A.N. Cristea, membră a ESCP.

2.2. CERCETAREA DE FARMACIE CLINICĂ

Societăți profesional – științifice:

- *European Society of Clinical Pharmacy (ESCP)* a fost înființată la Lyon, în anul 1979.

Aniversarea a 20 de ani (1979 – 1999) a făcut prilejul realizării unui volum istoric aniversar al activității societății.

Membrii ai ESCP din România au fost în număr de 4 în 1991 și de 12 în 1998. Doi dintre președinții ESCP au făcut o vizită în România, în București, la invitația membrilor români ai ESCP și au discutat cu rezidenții în specialitatea de farmacie clinică, la facultatea de farmacie din București. Aceștia au fost: farm. Gerhard Carstens (1994) și farm. Rudolf P. Dessing (1996).

- *Secția de Farmacie Clinică a Societății de Științe Farmaceutice din România (SSFR)* a fost înființată în București, în anul 1998, membrii fondatori fiind cei 12 membri ai ESCP. Președinte ales, în două candidaturi succesive (1998 – 2006), a fost prof. dr. Aurelia Nicoleta Cristea, șefa catedrei de Farmacologie și Farmacie clinică, a Facultății de Farmacie din UMF "Carol Davila", București.

2.3. PRACTICA DE FARMACIE CLINICĂ

Practica de farmacie clinică este organizată și desfășurată relativ diferit în SUA și diferitele țări din UE.

2.3.1. Practica de farmacie clinică, în spital

Practica de farmacie clinică în spital este bine organizată și farmacistul clinician este un membru important al echipei clinice moderne, în spitalele din SUA

și din multe țări ale Europei, ca: Marea Britanie, Olanda, Spania, Franța (vezi și punctul: activitățile de farmacie clinică, în spital).

În SUA, activitatea de farmacie clinică în departamentele de urgență ale spitalelor a început în anii 1960 – 1970. În prezent, integrarea farmacistului în echipa de asistență medicală din departamentul de urgență este apreciată ca vitală (Hays D., 2006).

În Marea Britanie, din anul 2005, farmacistul clinician cu experiență poate să ocupe post de *farmacist consultant în spital*. Farmacistul clinician consultant are calitate de lider de excelență în spital, în managementul medicamentului, precum și în pregătirea practică (training) a farmaciștilor (conform UK Depart. of Health – Guidance for the development of consultant pharmacist posts, martie 2005).

În România, începând cu anul 1996, în București la Spitalul de Urgență din Floreasca, au fost angajați prin concurs *farmaciști clinicieni specialiști*, care desfășoară efectiv o activitate de farmacie clinică (consiliere privind rapoartele beneficiu/rise și beneficiu/cost, interacțiunile posibile în sacii de perfuzie, implementarea de ghiduri farmacoterapeutice bazate pe rapoartele beneficiu/cost etc.).

2.3.2. Practica de farmacie clinică, în farmacia de comunitate

Practica de farmacie clinică în farmacia de comunitate are anumite particularități, în diferite țări (vezi și punctul: Activitățile da farmacie clinică, în farmacia de comunitate).

În SUA, există o experiență de cca 20 de ani în transferarea prescripțiilor de la medic la farmacist, în cazul în care rețetele se repetă. Aceste rețete care se repetă sunt eliberate de farmacist, fără ca pacientul să mai revină la medic. Eliberarea se face pe bază de *protocoale de prescriere*, care sunt valabile timp de maxim doi ani și aplicarea lor corectă de către farmacist este observată de către medic și de către inspecția sanitară locală. *Avantajele sistemului* s-au dovedit a fi: diminuarea riscului de RA și interacțiuni medicamentoase; câștigul de timp pentru pacient și medicul de familie; reducerea costurilor actului medical.

În Marea Britanie, în farmaciile de comunitate, rolul farmacistului de consilier al pacientului privind medicația este în continuă creștere, în scopul asigurării utilizării sigure a medicamentelor. *Consilierea pacienților reprezintă un serviciu pentru care farmaciștii de comunitate sunt remunerați* (Asscher A.W., 1995).

În Olanda, farmaciile nu comercializează alte produse în afară de produsele farmaceutice și produsele adiacente stricte (*ex*: dispozitive de administrare etc.). *Comercializarea altor produse (cosmetice etc.) este desconsiderată ca neprofesională, prima deviză a farmacistului în această țară fiind: "mai mult profesionalism și mai puțin comerț"*. Farmaciștii manifestă o mare responsabilitate pentru medicația pacienților. Există *baze de date cu pacienții arondați și prescripțiile acestora eliberate în timp*, astfel că pot fi depistate posibilele interacțiuni cu medicamentele prescrise și eliberate anterior, de același medic sau medici diferiți. În sprijinul acestei activități, farmaciile dețin și utilizează *programe de calculator cu interacțiunile medicamentoase*.

În Spania farmaciile care beneficiază de serviciile unui farmacist master în farmacie clinică sunt în măsură să accepte și să rezolve pentru pacienți, *probleme*

legate de medicamente (PRM = Problemas Relacionados con Medicamentos sau DTP = Drugs Therapy Problems). Aceste probleme de terapie medicamentoasă (PTM) au fost definite și clasificate prin *Consensul de la Granada, în 1998 (primul consens)* și în 2002 (*al doilea consens*).

În România, farmaciștii specialiști în farmacie clinică, ce activează în farmacii de comunitate, oferă pacienților informațiile necesare asupra medicației eliberate pe bază de rețetă și consiliază automedicația cu medicamente OTC.

3. LIBERALIZAREA ACCESULUI LA MEDICAMENT ȘI CREȘTEREA ROLULUI DE CONSILIER AL FARMACISTULUI

3.1. CARACTERUL DUAL AL MEDICAMENTULUI. POLITICI ÎN DOMENIUL MEDICAMENTULUI ȘI LIBERALIZAREA ACCESULUI LA MEDICAMENT. CREȘTEREA RISCULUI DE ABUZ

Medicamentul prezintă rol dublu și anume de:

- factor de sănătate;
- bun de consum

(Documentul Băncii Mondiale "Investing in Health", 1993).

Acest rol dublu antrenează liberalizarea accesului la medicament, într-o rată exponențială, ce poate deveni periculoasă pentru sănătatea populației, prin facilitarea abuzului. Facilitarea abuzului este posibilă dacă procesul de liberalizare scapă de sub control, fiind accelerat datorită maximalizării rolului de bun de consum al medicamentului în corelație cu legea cererii și ofertei și minimalizării condițiilor stricte în care medicamentul își poate exercita rolul de factor de sănătate, cu maximă siguranță.

Percolul de abuz este crescut extensiv, în raport cu două fenomene manifestate în prezent:

- creșterea continuă a numărului de medicamente OTC (inclusiv pentru copilul mic și sugar) și de medicamente compensate;
- vânzarea medicamentelor OTC, în afara farmaciilor (cazul SUA).

Produsele medicamentoase OTC (over-the-counter) sunt eliberate fără rețetă și sunt destinate automedicației, în tratamentul pe termen scurt, a unor afecțiuni minore, ușor diagnosticate de către pacient.

Experiența SUA și a țărilor vest-europene în sistemul de automedicație a facilitat extinderea acestuia și în celelalte țări europene.

Locația de vânzare a medicamentelor OTC diferă în diferite state, astfel:

- vânzare strictă în farmacii, sub controlul și statul farmacistului (în majoritatea țărilor din UE);
- vânzarea în farmacie a unora dintre medicamentele OTC și a altora în afara farmaciilor (în unele țări);
- vânzarea tuturor medicamentelor OTC în afara farmaciilor (în SUA).

Vânzarea medicamentelor OTC în afara farmaciilor și fără o consiliere de specialitate riguroasă este foarte periculoasă, mai ales în cazul medicamentelor destinate copilului mic și sugarului.

Tendința actuală de a extinde *sistemul vânzărilor pe internet* și la medicamentele OTC dezvoltă o nouă problemă în privința siguranței farmacoterapiei cu OTC-uri.

Acest fenomen este prezentat în schema următoare:

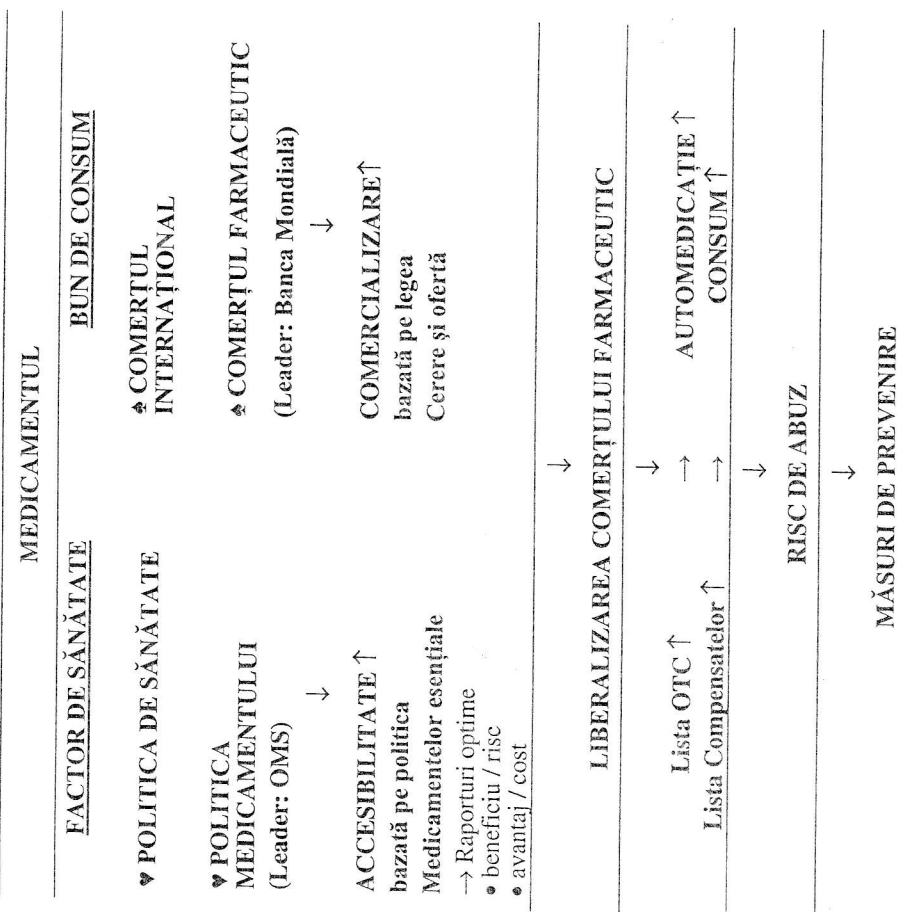


Fig. 3.1. Rolul dual al medicamentului, liberalizarea accesului la medicament și creșterea riscului de abuz
(schematizat, după datele din documentul "Investing in Health" al Băncii mondiale, 1993)

Numărul medicamentelor OTC este în creștere și în România (vezi graficele următoare).

Tipuri de produse OTC

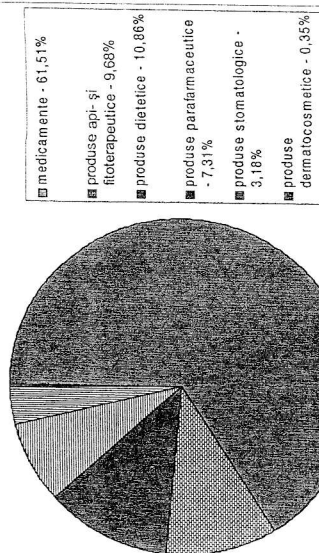


Fig. 3. 2. Poziția medicamentelor în cadrul tipurilor de produse OTC (după Subțirică V., 1996)

Clasificarea A.T.C.

A. Tractul digestiv și metabolism - 32,82%
 B. Sânge și organe hematopoietice - 1,88%
 C. Sistem cardiovascular - 5,54%
 D. Preparate dermatologice - 5,78%
 G. Aparatul genito-urinar - 2,24%
 M. Sistem musculo-scheletic - 4,36%
 N. Sistem nervos - 12,16%
 R. Aparat respirator - 8,02%
 S. Produse pentru tratamentul organelor senzitive - 2,83%
 V. Varia - 19,24%

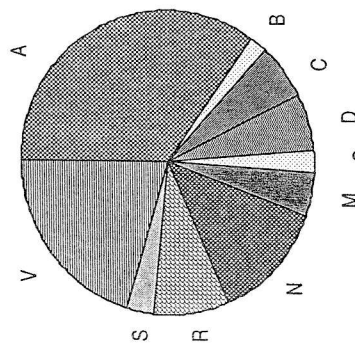


Fig. 3. 3. Repartizarea produselor medicamentoase OTC, pe aparate și sisteme (după Subțirică V., 1996)

Conform unei statistici efectuate în 1996, medicamentele au reprezentat peste 50%, din totalul de produse cu regim de OTC (61,51%).

În cadrul medicației OTC, primele trei locuri privind numărul ridicat de produse OTC le ocupă următoarele aparate și sisteme: tractul digestiv și metabolism, sistemul nervos și aparatul respirator. Acestea totalizează un procent de peste 50% (53%) produse OTC.

Produsele medicamentoase OTC au constituit aproape 1/5 (19,35%) din totalul de produse medicamentoase. În cazul produselor OTC românești, rata s-a ridicat la aproape 1/3 (30,30%). În privința substanțelor medicamentoase (DCI), rapoartele au fost respectiv aproape de 1/10 (9,29%) și de 1/6 (14,87%). Aceste procente ridicate de medicamente OTC (înregistrate pe perioada 1991 - 1996) demonstrează că fenomenul OTC este mai mult decât semnificativ și trebuie monitorizat cu responsabilitate.

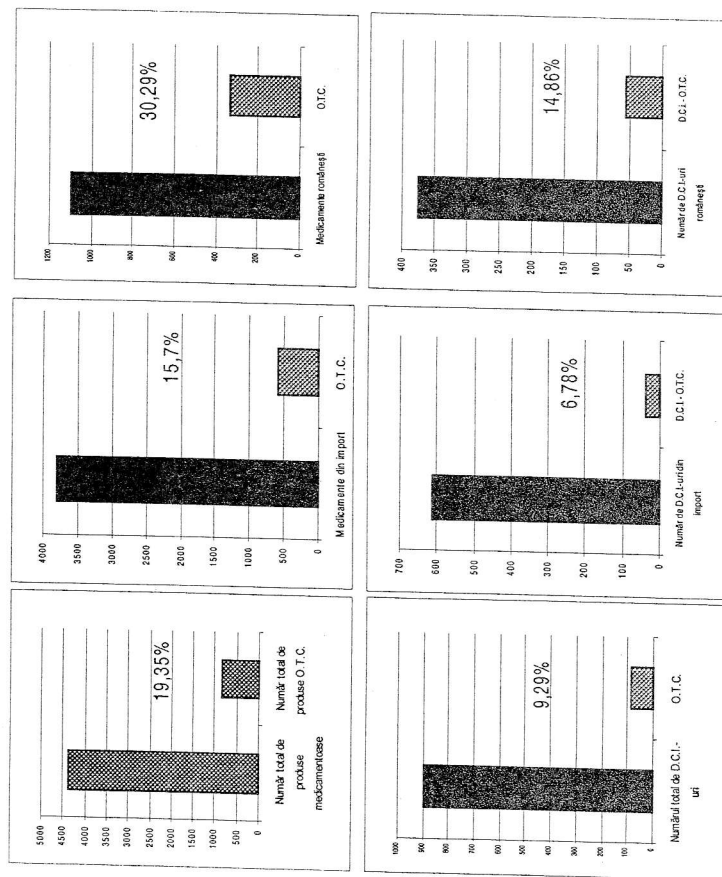


Fig. 3.4. Procentele de medicamente OTC (DCI și denumiri comerciale), raportate la totalul de medicamente (înregistrate în perioada 1991 - 1996) (după Subțirică V., 1996)

Datele statistice, la finele anului 2004, au relevat o creștere importantă a procentului de produse medicamentoză OTC (33% din totalul de produse farmaceutice înregistrate), prin comparație cu anul 1996 (19,36%).



Fig. 3.5. Evoluția în creștere a procentelor de produse medicamentoză OTC (denumiri comerciale), raportate la totalul de produse medicamentoză înregistrate (2004 / 1996)
(datele după Borocanu M., 2005 și Subiriță V., 1996)

Numărul produselor medicamentoză compensate și gratuite este de asemenea în creștere, în România (vezi tabelul următor).

TABELUL 3.1

Evoluția în creștere a numărului de medicamente compensate și gratuite, în România (2002/2001)
(după Borocanu M., 2005)

MEDICAMENTE	COMPENSATE	GRATUITE
DCI	267 / 259	288 / 243
Denumiri comerciale	1910 / 1817	1967 / 1193

După cum se vede, tendința de liberalizare a accesului la medicamente se materializează prin creșterea continuă a listelor de medicamente OTC precum și a listelor de medicamente compensate și gratuite și acest fenomen poate crește riscul de abuz și trebuie controlat.

3.2. MĂSURI DE COMBATERE A RISCULUI DE ABUZ. CREȘTEREA ROLULUI DE CONSILIER AL FARMACISTULUI

Liberalizarea accesului la medicament (privit ca factor de sănătate și bun de consum) este un proces în evoluție ascendentă, proces care nu poate și nu trebuie oprit. Acest proces însă trebuie și este dirijat și controlat de către forurile naționale implicate în domeniul sănătății populației (Ministerul Sănătății, Agenția națională a medicamentului - ANM, Inspeția de farmacie), prin intermediul legislației și inspecției.

Dirijarea procesului de liberalizare a accesului la medicamente trebuie să urmărească armonizarea legii cererii și ofertei de medicament, cu politica OMS a farmacoterapiei științifice și raționale, bazată pe medicamentele esențiale și rapoartele beneficiu/ risc și beneficiu/cost.

Automedicația responsabilă este definită ca fiind utilizarea rațională a medicamentelor proiectate, destinate, etichetate și autorizate pentru autoasistență de sănătate (Reinstein J., 1996).

Automedicația în sine este un sistem de tratament care are avantaje evidente, între care:

- instituirea farmacoterapiei în timp util după debutul simptomelor, în cazul unei suferințe minore;
- câștig de timp și reducerea costurilor tratamentului în suferințele ușoare și trecătoare, pentru pacient, care poate avea acces la unele medicamente, fără consult medical;
- câștig de timp pentru medic, care nu mai trebuie să acorde consultații și să prescrie medicația pentru suferințele minore, câștigul de timp fiind în avantajul pacienților care necesită consult medical.

Sistemul automedicației poate însă antrena abuzul de medicamente, cu efecte nedorite și suferința suplimentară a pacienților, atunci când automedicația nu este consiliată de către farmacist și în condițiile unei educații farmacoterapeutice insuficiente a populației.

3.2.1. Soluțiile de combatere a potențialului risc de abuz

Sunt următoarele:

- creșterea rolului farmacistului din farmacia de comunitate, ca și consilier al pacientului în probleme de farmacoterapie, în general și în special pentru medicația OTC;
- eliberarea medicamentelor OTC, exclusiv în farmacie, în vederea ghidării de specialitate a automedicației;
- creșterea rolului documentar al prospectului, care trebuie să fie clar, complet și corect;
- materiale publicitare neabuzive și corecte, conforme cu reglementările;
- educația terapeutică și farmacoterapeutică a populației și pacienților (vezi cap. respectiv);
- dezvoltarea bazelor de date accesibile publicului larg privind rezultatele studiilor postmarketing asupra medicamentelor nou intrate în terapeutică.

TABELUL 3.2

Măsurile de combatere a riscului de abuz la medicamente

Creșterea rolului farmacistului, de consilier al pacientului

■ în ghidarea automedicației

referitor la

- indicațiile corecte;
- modul de administrare, dozele maxime și durata maximă a tratamentului, ce nu trebuie depășite;
- patologia CI;
- asocieri CI (medicament-medicament și medicament-aliment);
- RA de semnalat urgent;
- consecințele abuzului;

■ în ghidarea medicației prescrisă pe rețetă

Eliberarea medicamentelor OTC strict în farmacie, în vederea beneficiilor de asistență farmaceutică de specialitate

Creșterea rolului prospectului: clar, corect, complet

Corectitudinea materialului publicitar

Educația terapeutică și farmacoterapeutică a populației și pacienților

Rolul farmacistului de sfetnic și educator al pacientului în ghidarea automedicației cu OTC-uri crește odată cu dezvoltarea sistemului automedicației.

Farmacistul are o responsabilitate profesională pentru asigurarea unei automedicații corect individualizată, în contextul bolnavului.

3.2.2. Reglementări pentru selecția medicamentelor OTC

Selecția de către autoritatea națională, a produselor medicamentoase din categoria OTC, se face pe criterii științifice. Lista se completează anual.

a) Criterii de includere a medicamentelor, pe lista de OTC:

(Europ. Com., 1998)

- peste 5 ani, cu prescriere medicală (timp necesar pentru o experiență terapeutică și o cunoaștere suficientă);
- indicații pentru situații non-cronice, în care auto-diagnosticul poate fi pus relativ ușor;
- eficacitate certă;
- toxicitate mică (acută și cronică);
- RA minore și reversibile;
- potențial redus de nocivitate, la abuz;
- interacțiuni nesemnificative clinice, cu medicamentele prescrise frecvent;
- absente CI, în bolile cronice cu frecvență și mortalitate mare.

În ultimul timp, există tendința introducerii în categoria OTC a unor medicamente care nu respectă aceste criterii, din interesul companiilor de medicamente de a extinde valabilitatea denumirii înregistrate. **Exemple** (BMJ 2005; 330: 39-41):

- omeprazol (în Suedia);
- simvastatin (în UK).

Această decizie a generat largi acuze și controverse și se califică ca un act periculos, ce creează antecedente.

b) Criterii de neadmisibilitate a medicamentelor, pe lista de OTC:

(Cristea A.N., Observații de ordin farmacologic, 1999)

◆ *Blocante de receptori (antagoniști)* = mecanism nefiziologic

→ RA de adaptare, tip reglare "up"; efect rebound.

Ex.: Anti-H2 (cimetidină, ranitidină etc.) → efect rebound cu ulcer perforat (la întrerupere bruscă).

◆ *Blocante finale (ale ultimei veri de reglare)* = blocajul tuturor căilor de reglare și de echilibru funcțional

→ RA retrograde de hiperfuncție: hiperplazii, tumori.

Ex.: Inhibitorii pompei de protoni (omeprazol, pantoprazol etc.) → efect rebound hipergastrinemic, cu hiperplazia celulelor enterocromafine și tumori carcinoidice (depistate la animalul de experiență, după tratament lung de cca 2 luni).

3.2.3. Reglementări pentru selecția medicamentelor compensate

Selecția medicamentelor compensate se face de către autoritatea națională, pe baza unor criterii obiective, ce țin de morbiditate și necesități socio-financiare.

a) Criterii obiective de includere a medicamentelor, pe listele de compensate sau gratuite, stabilite la nivelul Comisiei de transparență a MSF:

- buna acoperire a patologiei;
- valoare terapeutică certă →
 - mai puține zile de spitalizare;
 - mai puține zile de concedii medicale;
 - recuperare socială mai rapidă și la nivel superior;
- considerente socio-financiare.

b) Criterii de neadmisibilitate a medicamentelor, pe listele de compensate sau gratuite:

(Cristea A.N., Observații de ordin farmacologic, 1999)

◆ *Medicamente nou introduse în terapeutică* (fără studii de farmacoepidemiologie postmarketing, complete)

→ favorizarea creșterii patologiei "iatrogene" și procesului farmacoepidemiologic.

◆ *Antibiotice și chimioterapice antimicrobiene, nou introduse în terapeutică*

→ favorizarea creșterii rezistenței microbiene la antimicrobienele "de ultimă oră".

3.2.4. Reglementări privind prospectul

La avizarea prospectului pentru medicamente, ANM (Agenția națională a medicamentului) are în vedere ca acesta să respecte următoarele *cerințe*:

- Prospectul fiind sursa de informații a pacientului trebuie redactat cu o *cantitate suficientă și completă de informații* care să permită pacientului utilizarea corectă a produsului medicamentos și să-i asigure acestuia un înalt grad de protecție. Trebuie folosit un *limbaj accesibil* tuturor categoriilor de pacienți, de cele mai variate grade de cultură sau educație și trebuie prezentat într-o formă convenabilă din punct de vedere al mărimii literelor și aranjamentului textului.
- În cazul în care nu este prevăzut un *prospect de ambalaj*, informațiile pentru pacient trebuie să fie imprimate *pe ambalajul primar sau secundar*.
- Eticheta și ambalajul exterior trebuie să conțină informații privind: substanțele active, forma farmaceutică, concentrația, seria, data de expirare, numele și adresa producătorului.
- Este bine să existe *atenționarea pacientului de a citi instrucțiunile cu atenție de fiecare dată* când trebuie să-și administreze produsul.
- Informațiile de pe etichetă și ambalajul exterior al produselor trebuie să fie clare, ușor de citit și să nu permită confuzii cu produse alimentare sau substanțe toxice.

3.2.5. Reglementări privind materialul publicitar, pentru medicamentele OTC

Materialele publicitare sunt necesare pentru informarea populației asupra produselor medicamentoase de tip OTC, existente pentru automedicație, în cazul unor suferințe ușoare.

La avizarea materialului publicitar pentru OTC-uri, ANM are în vedere că reclama să conțină următoarele *informații minime*:

- denumirea comercială a produsului și denumirea comună a substanței active (DCI) în cazul produselor care conțin o singură substanță activă;
- informații necesare pentru utilizarea corectă a produsului;
- o invitație clară, expresă, de a citi cu atenție prospectul.

Este necesar să se evite în materialele publicitare exagerarea efectelor produsului sau minimalizarea reacțiilor adverse sau să se facă comparații neloiale.

ANM a decis ca orice reclamă (televizată etc.) să fie însoțită de următoarea *atenționare*:

"Acest medicament se poate elibera fără prescripție medicală. Se recomandă citirea cu atenție a prospectului. Dacă apar manifestări neplăcute adresați-vă medicului sau farmacistului".

3.3. MEDICAMENTELE OTC. POTENȚIALUL FARMACOTOXICOLOGIC

Medicamentele OTC, în pofida regulilor severe de selecționare, nu sunt total lipsite de potențial farmacotoxicologic și farmacoepidemiologic, deoarece nu există

practic astfel de medicamente (vezi Cap.: Consilierea medicației OTC). Rezultă ca necesitate, informarea pacienților asupra acestui potențial și consilierea automedicației, de către farmacist.

Pentru demonstrare, redăm RA la două substanțe medicamentoase OTC, frecvent utilizate în numeroase produse farmaceutice (singure sau în asocieri) și anume: paracetamol și ibuprofen.

Alte aspecte de farmacotoxicologie și farmacoepidemiologie, privind medicamentele OTC, sunt prezentate la Cap.: Consilierea medicației OTC.

TABELUL 3.3

RA ale paracetamolului (acetaminofen)

Tip RA	Nivel	Manifestarea clinică
Toxice	Sânge	- Methemoglobinemie (gravă în enzimopatia de NADH - methemoglobinreductaza)
	Ficat	- Citoliză hepatică - Hepatită acută
	Pământ	- Scădere a funcției pulmonare (probabil consecința scăderii glutatinei, cu creșterea stresului oxidativ) - Creșterea incidenței bolilor respiratorii (astm bronșic, BPOC)
Alergice	Mușchi striati	- Rabdomiolize
	Piele	- Eritem pigmentat fix

TABELUL 3.4

RA ale ibuprofenului

Tip RA	Nivel	Manifestarea clinică
Toxice	SNC	- Psihoze și halucinații - Disfuncții cognitive - Sindrom depresiv
	Gastro-intestinal	- Meningită aseptică la femei tinere - Sângerări (risc ușor crescut, chiar la dozele mici din produsele OTC)
	Mușchi striati	- Rabdomiolize

Farmacistul este profesionistul pregătit pentru ghidarea expertă a automedicației și sfatul imparțial.

Protecția pacientului este eliminată în situația în care medicamentele OTC sunt vândute în afara farmaciilor, ca oricare alt produs de larg consum (aliment, supliment nutritiv etc.). Studiile de farmacovigilență și de farmacoepidemiologie au evidențiat aceasta.

4. ASISTENȚA FARMACEUTICĂ (PHARMACEUTICAL CARE). ACTIVITĂȚILE SPECIFICE DE FARMACIE CLINICĂ, ÎN SPITAL ȘI FARMACIA DE COMUNITATE

Farmacile fac parte integrantă din *sistemul asistenței de sănătate*.

Farmacii sunt *profesioniști autorizați pentru asistența de sănătate* și își desfășoară activitatea în conformitate cu legislația și reglementările în vigoare, precum și cu reguli profesionale stricte. Aceasta este viziunea organizațiilor internaționale: World Health Organisation (WHO) și European Commission (WHO, 1989; EU Comm., 1994).

Asistența de sănătate desfășurată de farmaciști este denumită asistență farmaceutică.

Asistența farmaceutică (pharmaceutical care) este un termen cu recunoaștere internațională, definit ca fiind practica în care farmacistul practician își asumă responsabilitatea pentru nevoile pacientului referitoare la medicament și se consideră răspunzător pentru satisfacerea acestor nevoi.

Asistența farmaceutică presupune asistarea pacientului, dezvoltarea planului de asistență și evaluarea rezultatului (Cipolle R.J., 1998, cit. Wright D., 2006).

Asistența farmaceutică în înțelesul modern impune ca serviciul de eliberare a medicamentelor să fie însoțit de informarea, consilierea și supravegherea pacientului în timp.

Farmacistul poate acorda asistență farmaceutică în :

- *spital;*
- *farmacie de comunitate;*
- *la domiciliul pacientului.*

Farmacistul din farmacia de comunitate are un rol însemnat în economia de sănătate, reducând spitalizările prin consilierea pacienților și prin activitățile preventive.

În interesul pacientului, farmacistul trebuie să cultive *relații*:

- de încredere cu pacientul, căruia trebuie să-i fie sfetnic în utilizarea medicamentelor;
- de colegialitate cu medicul, căruia trebuie să-i fie consilier în domeniul medicamentului.

Farmacistul ca și medicul trebuie să respecte *deontologia medicală* și să asigure *confidențialitatea informației* primite de la pacient. Pacientul trebuie informat și asigurat asupra utilizării corecte a datelor personale și strict în scop terapeutic.

4.1. ASISTENȚA FARMACEUTICĂ ȘI ACTIVITĂȚILE SPECIFICE DE FARMACIE CLINICĂ, ÎN SPITAL

► **Direcțiile de asistență farmaceutică în spital** sunt următoarele:

A. Colaborarea cu medicul, la instituirea *farmacoterapiei* individualizate și la *optimizarea farmacoterapiei* fundamentată pe mecanismul de feed-back al *supravegherii terapeutice*;

B. **Monitorizarea farmacoterapeutică, fundamentată pe criteriul farmacocinetic (dozarea concentrației plasmatice a medicamentului);**

C. Activitate de *farmacoeconomie*;

D. Participarea în echipa de *cercetare* a medicamentului (medicament nou, optimizarea farmacoterapiei, evidența eficienței, farmacovigilență și farmacoepidemiologie);

E. *Educația și îndrumarea practică* a studenților și rezidenților în specialitatea de farmacie clinică;

F. Farmacist clinician *consilier*.

► **Activitățile de farmacie clinică, în spital**, desfășurate în cadrul direcțiilor de asistență farmaceutică, sunt:

- *colaborarea cu medicul*, la instituirea farmacoterapiei și farmacografiei individualizate, pentru fiecare pacient;
- aplicarea analizei rapoartelor *eficiență/riscuri, beneficiu/riscuri și beneficiu/cost, pentru pacient și societate*, la selecția medicamentelor;
- *supravegherea terapeutică* privind:
 - *compliance*;
 - reacțiile adverse, patologia de etiologie medicamentoasă ("iatrogenă");
- **monitorizarea farmacografiei pe criteriul farmacocinetic (dozarea Cp și interpretarea rezultatelor), pentru medicamentele cu indice terapeutic mic sau/și cu variabilitate mare farmacologică și la pacienții cu "risc"**;
- propunerea concretă de optimizare a farmacografiei, prin mecanismul de feed-back, bazat pe rezultatele monitorizării farmacocinetice;
- *supravegherea infecțiilor nosocomiale* și consilierea privind optimizarea profilaxiei cu antibiotice în actul chirurgical;
- *activitatea de farmacovigilență* spontană și organizată;
- participarea la *cercetarea științifică clinică* (studii de farmacologie clinică, studii de optimizare a farmacoterapiei, studii de farmacoepidemiologie);
- *informarea* continuă personală și a corpului medical, privind noutățile în farmacologie și farmacoterapie.

► **În scopul prevenirii erorilor de prescripție**, în multe spitale din SUA a fost implementat *sistemul programelor de calculator pentru prescrierea medicamentelor*, așa numit *CPOE (computerised prescriber order entry)*. Prin intermediul sistemului CPOE, prescripțiile pot fi emise de către medic, farmacist și unele nurse. Sistemul CPOE reduce sau elimină unele tipuri de erori și introduce potențial alte tipuri de erori de prescripție (Gouveia WA și colab., 2003). Complexitatea sistemului CPOE necesită implicarea farmacistului în unele activități de decizie, cheie în procesul inițierii medicației și în dezvoltarea sistemului (Goldberg L.A., 2005, Clark T., 2006).

► **Activitatea farmacistului clinician în departamentul de urgență al spitalului** este deosebit de apreciată și considerată vitală, în SUA.

Un studiu pilot efectuat în SUA, NY, la Strong Memorial Hospital Rochester, (spital universitar de traumatologie și arsuri, cu 90.000 de cazuri/ an și 500 de doze de medicamente distribuite/zi) a arătat că prezența unui farmacist clinician ca membru în echipa de resuscitare este foarte utilă, reducând la aproximativ jumătate,

timpul scurs de la sosirea pacientului până la momentele administrării medicamentelor de-a lungul fluxului intervenției (tabelul următor).

TABELUL 4.1
Impactul farmacistului clinician asupra orarului medicației, într-un spital de urgență din NY, exprimat în diferența de timp între momentul administrării medicamentelor și timpul sosirii pacientului (după Hays D., 2006)

Medicația	Impactul farmacistului clinician	Control (fără farmacist clinician)
	Timpul mediu (minute) Variația (minute)	Timpul mediu (minute) Variația (minute)
Prima medicație	5 1-25	12 1-587
Suxametoniu (pentru intubare rapidă)	4 1-35	10 1-46
Analgezice	14 4-60	20 3-300
Sedative	17 1-200	28 1-540
Curarizante	12 1-60	25 1-255
Antibiotice	11 2-30	20 1-699

► **Noi tipuri de activitate a farmacistului clinician în spital, ca membru al echipei clinice moderne** (în SUA și multe țări europene):

- supravegherea asistenței continue a pacienților cu boli cronice;
- prescrierea anumitor medicamente.

Farmacistul clinician cu experiență poate să ocupe post de *farmacist consultant* în spital.

► **Farmacistul clinician consultant** are calitate de lider de excelență în spital, în managementul medicamentului, precum și în pregătirea practică (training) a farmaciștilor.

Funcțiile principale atribuite postului de farmacist clinician consultant : (conform UK Depart. of Health – Guidance for the development of consultant pharmacist posts, martie 2005)

- expert de practică;
- cercetare, evaluare și dezvoltare;
- educație, îndrumare și supravegherea practicii;
- lider profesional.

Activitatea de farmacie clinică în spital face obiectul volumului II al cărții.

4.2. ASISTENȚA FARMACEUTICĂ ȘI ACTIVITĂȚILE SPECIFICE DE FARMACIE CLINICĂ, ÎN FARMACIA DE COMUNITATE

► **Directiile de asistență farmaceutică**, în farmacia de comunitate, sunt:

A. *Consilierea privind medicația eliberată pe bază de rețetă*, fundamentată pe analiza științifică a prescripției, în contextul bolnavului (vezi cap.: Analiza

științifică a prescripției farmacoterapeutice și Consilierea pacientului, privind prescripția a farmacoterapeutică);

B. *Ghidarea automedicației cu medicamente de tip OTC*, cunoscute și solicitate de pacient, fundamentată pe interogatoriul ținut, în contextul pacientului (vezi cap.: Consilierea pacientului, asupra medicamentelor OTC);

C. *Recomandarea scrisă (avizul farmaceutic scris)* privind medicația OTC recomandată de farmacist pentru 1-2 zile, la solicitarea pacientului care se prezintă cu un simptom acut de boală, recomandare fundamentată pe *consultația minimală, în camera de confidențialitate a farmaciei* (vezi cap.: Consultația minimală a pacientului, în farmacia de comunitate);

D. *Eliberarea fără rețetă, a 1-2 doze de medicament care nu face parte din categoria OTC, în caz de urgență*, eliberare fundamentată pe sesizarea unei simptomatologii grave ce nu poate fi rezolvată cu medicație OTC. Eliberarea trebuie însoțită de recomandarea expresă a prezentării la medic, iar în cazurile grave de solicitarea serviciului de ambulanță;

E. *Rezolvarea problemelor de terapie medicamentoasă (PTM) ale pacientului*, pe baza constituirii *dosarului pacientului* cu date complete (diagnostic, analize de laborator, istoricul farmacoterapiei prescrise și automedicației);

F. Asistență farmacoterapeutică, la domiciliu (home care);

G. Educația terapeutică și farmacoterapeutică a pacienților (vezi cap. respectiv)

► **Activitățile de farmacie clinică desfășurate în farmacia de comunitate**, în cadrul direcțiilor de asistență farmaceutică, sunt:

- *evidența computerizată (bază de date) privind pacienții arondați și prescripțiile medicale;*
- *analiza științifică a prescripției medicale, în corelație cu prescripțiile anterioare introduse în computer (legalitate, coerență, respectarea precauțiilor și contraindicațiilor, absența interacțiunilor);*
- *instruirea pacientului (modul de administrare a medicamentelor eliberate, precauții și contraindicații, reacții adverse ce trebuie de urgență semnalate medicului sau/și farmacistului);*
- *legătura strânsă și colaborarea cu medicul de familie, în interesul pacientului;*
- *ghidarea automedicației și consilierea utilizării medicamentelor OTC;*
- *consultația minimală, în camera de confidențialitate și recomandarea scrisă a medicației de primă intenție;*
- *completarea dosarului pacientului privind istoricul medicamentos și soluționarea problemelor de terapie medicamentoasă (PTM) (eliberând avizul farmaceutic scris);*
- *asistența cu medicamente la domiciliu (home care);*
- *promovarea utilizării medicamentelor, ținând seama de rapoartele eficacitate/riscuri/cost;*
- *activitate de instruire și educație farmacoterapeutică a populației (conferințe, simpozioane etc.);*
- *informarea medicilor din teritoriu, privind noutățile în farmacoterapie.*

► **Responsabilitatea față de medicația pacienților** trebuie să ghideze întreaga activitate de asistență farmaceutică, în farmacia de comunitate. Această responsabilitate este deosebit de pregnantă în unele din țările occidentale, de ex. în farmacia de comunitate din Olanda (vezi tabelul următor).

TABELUL 4.2

Activitățile în farmacia de comunitate din Olanda
(după Winters J, 1993: diapozitiv oferit la cerere)

Nr.	Activități (în ordinea prezentată de autor)
1.	Mai mult profesionalism / mai puțin comerț 1 farmacie / 8000 locuitori minim 220 m ²
2.	Contribuție pozitivă în raport cu costurile medicamentelor
3.	Responsabilitate față de medicația pacienților: supravegherea medicației
4.	Relație farmacist ↔ pacient, bazată pe istoria medicației (baze de date, pentru pacienții arondați), verificare și control
5.	Relație farmacisti ↔ medici, bazată pe informare, în interesul pacienților
6.	Automedicația în creștere Prescripțiile în scădere
7.	15% - Preparare de formule magistrale (după rețetare standardizate la nivel național), conform GMP și GLP
7.	Parafarmaceutice, la scară mică
8.	Asistență la domiciliu (home care)
10.	Asigurări de sănătate - sistemul de rambursare

► **Consilierea privind medicația eliberată pe bază de rețetă (prescripție medicală)** reprezintă o misiune obligatorie pentru farmacistul din farmacia de comunitate și trebuie îndeplinită cu profesionalism la nivelul cunoștințelor actuale. Eliberarea medicamentelor trebuie însoțită de consiliere verbală și consiliere scrisă.

Consilierea medicației prescrise de medic

Numele și prenumele pacientului _____ Data _____
 Adresa _____
 Telefon _____ Vârsta _____
 Diagnostic _____
 Medicație prescrisă și posologie _____
 Automedicație în curs _____ DA / NU _____
 Observații _____
 Consiliere _____

A se contacta medicul sau farmacistul la apariția eventualelor reacții adverse _____

Semnătura farmacistului _____

► **Ghidarea autotratamentului și automedicației pacienților** constituie o responsabilitate specială a farmaciștilor din farmaciile de comunitate. Ei trebuie să fie pregătiți să furnizeze consiliere expertă și imparțială, privind utilizarea medicamentelor eliberate fără prescripție medicală (medicamentele OTC). Consilierea verbală trebuie susținută prin consilierea scrisă.

Consilierea medicației OTC

Numele și prenumele pacientului _____ Data _____
 Adresa _____ Vârsta _____
 Telefon _____
 Boli diagnosticate _____ DA / NU _____
 Medicație OTC solicitată _____
 Automedicație în curs _____ DA / NU _____
 Observații _____
 Consiliere _____

A se contacta medicul sau farmacistul la apariția eventualelor reacții adverse _____

Semnătura farmacistului _____

► **Depistarea eventualelor interacțiuni medicament - medicament** - medicament, pe aceeași sau pe rețete paralele destinate aceluiași pacient și soluționarea acestor probleme de medicație reprezintă una dintre responsabilitățile farmacistului, atât în spital, cât și în farmacia de comunitate.

În sprijinul acestei activități pot fi folosite *sistemele computerizate de alertă, asupra interacțiunilor medicamentoase*. Aceste sisteme deranjează însă prin faptul că atenționează asupra tuturor interacțiunilor cunoscute, inclusiv asupra celor irelevante clinic, neavând încă finețea de a diferenția interacțiunile din punctul de vedere al gravității și al pericolului de morbiditate severă și mortalitate (Murphy J.E., 2006).

Rolul de consilier al pacientului în societatea modernă capătă noi valențe, în corelație cu creșterea implicării pacienților în propria asistență de sănătate și cu nevoia mărită de informație a acestora.

► **Probleme legate de medicamente (cunoscute ca: DTP = Drugs Therapy Problems sau PRM = Problemas Relacionados con Medicamentos)** pot fi acceptate și rezolvate pentru pacienți, pe bază de *dosar al pacientului* în farmaciile care beneficiază de serviciile unui farmacist specialist (master) în farmacie clinică. Aceste probleme, pe care noi le denumim *Probleme de Terapie Medicamentoasă*

(PTM) au fost definite și clasificate prin Consensul de la Granada, în 1998 (primul consens) și în 2002 (al doilea consens). Soluția dată problemei analizate este prezentată în scris (*intervenția farmaceutică*).

Problemele de Terapie Medicamentoasă (PTM) (definite și clasificate prin Consensul de la Granada, în 1998 și în 2002) sunt probleme de sănătate înțelese ca rezultate clinice negative, derivând din farmacoterapie, produse prin cauze diverse și care conduc la:

- obiective terapeutice diferite de cele scontate
- sau la apariția efectelor nedorite.

TABELUL 4.3

Clasificarea Problemelor de Terapie Medicamentoasă (PTM) funcție de criterii terapeutice

Criteriul terapeutic	PT M	Problema de sănătate
A. Necesitate	1	Pacientul suferă de o problemă de sănătate ca o consecință a neprimirii medicației de care el are nevoie
	2	Pacientul suferă de o problemă de sănătate ca o consecință a primirii unui medicament de care el nu are nevoie
B. Eficacitate	3	Pacientul suferă de o problemă de sănătate ca o consecință a ineficienței medicației, de ordin non-cantitativ
	4	Pacientul suferă de o problemă de sănătate ca o consecință a ineficienței medicației, de ordin cantitativ
C. Siguranță	5	Pacientul suferă de o problemă de sănătate ca o consecință a unei probleme de siguranță a medicamentului de ordin non-cantitativ
	6	Pacientul suferă de o problemă de sănătate ca o consecință a unei probleme de siguranță a medicamentului de ordin cantitativ

► Noi direcții ale activității de consiliere a pacientului, de către farmacist:

- sfatul privind dieta, în corelație cu diagnosticul și medicația;
- informarea asupra alimentelor și băuturilor contraindicate, în raport cu medicația;
- interpretarea rezultatelor analizei parametrilor biochimici, efectuată de către pacientul însuși, cu ajutorul chiturilor pentru auto-testare, comercializate și disponibile pentru pacienți (glicemie, colesterol etc.);

► **Acordarea primului ajutor în urgențe medicale** (imobilizarea unei fracturi, oprirea unei hemoragii, resuscitarea cardio-respiratorie, îngrijirea unei plăgi) reprezintă o altă direcție de asistență de sănătate deschisă pentru farmacist, în farmacia de comunitate.

Soluționarea de PTM (TDP, PRM) ca și asistența la domiciliu (*home care*) sunt direcții de activitate a farmacistului clinician, în farmacia de comunitate, ce necesită existența unei forme organizatorice reglementate legal și în consecință aceste activități nu sunt dezvoltate în această primă ediție a cărții.

*

*

*

În această primă ediție a cărții, vor fi tratate dezvoltat în capitolele următoare, exclusiv activitățile de asistență farmaceutică pentru care legislația și reglementările actuale din România permit cadrul organizatoric.

CAPITOLUL II

NOȚIUNI GENERALE DE FARMACOTERAPIE ȘTIINȚIFICĂ ȘI RAȚIONALĂ

Aurelia Nicoleta Cristea

1. Tipuri de farmacoterapie – 48
2. Clasificarea ATC a medicamentelor – 49
3. Medicamente esențiale – 49
4. Medicamente P (personale) – 51
5. Medicamente OTC – 51
 - 5.1. Criterii de admisibilitate și de neadmisibilitate pe lista de medicamente OTC – 52
 - 5.2. Potențialul farmacotoxicologic al medicamentelor OTC – 52
6. Produse farmaceutice cu asocieri fixe de medicamente. Criterii științifice de asociere – 54
7. Selectivitatea clinică a medicamentelor – 56
 - 7.1. Efectul farmacoterapeutic și efectele secundare, mediate de tipuri diferite de receptori – 56
 - 7.2. Efectul farmacoterapeutic și efectele secundare, mediate de același tip de receptori, situați în teritorii diferite – 57
 - 7.3. Efectul farmacoterapeutic și efectele secundare, mediate de același tip de receptori, situați în același țesut – 57
8. Farmacomania și farmacofobia – 58
9. Principii pentru o farmacoterapie științifică și rațională – 59
 - 9.1. Etapele demersului farmacoterapeutic – 59
 - 9.1.1. Diagnostic – 59
 - 9.1.2. Planul terapeutic – 60
 - 9.1.3. Stabilirea farmacografiei și posologiei – 61
 - 9.1.4. Prescripția și inițierea farmacoterapiei – 62
 - 9.1.5. Informarea și instituirea pacientului – 62
 - 9.1.6. Controlul complianței – 62
 - 9.1.7. Supravegherea terapeutică – 62
 - 9.1.8. Optimizarea farmacoterapiei – 63
 - 9.1.9. Încetarea farmacoterapiei – 63
 - 9.2. Fundamente fiziologice-farmacologice pentru o farmacoterapie științifică și rațională sau farmacoterapia științifică-rațională, la granița dintre adaptabilitatea fiziologică și agresiunea farmacologică – 64

- 9.2.1. Principii fiziologice biocinetice și farmacologice de alegere a medicamentelor – 64
- 9.2.2. Posologia sub limita adaptabilității ("tolerabilității") organismului homeostatic ("inteligent") – 66
10. Medicamente cu posologie progresivă – 67
11. Medicamente cu posologie progresivă – 67
- 11.1. Tipurile de efecte adverse, ce apar la sistarea bruscă a farmacoterapiei – 67
- 11.2. Medicamentele care nu trebuie sistate brusc – 68
12. Măsuri pentru optimizarea complianței – 68
13. Supravegherea farmacoterapeutică – 70
- 13.1. Particularitățile supravegherii terapeutice – 70
- 13.1.1. Particularitățile supravegherii, funcție de medicament – 70
- 13.1.2. Particularitățile supravegherii, funcție de bolnav – 71
- 13.2. Tipuri de supraveghere terapeutică – 72
- 13.2.1. Supravegherea comună (obișnuită) – 72
- 13.2.2. Supravegherea particulară (specială) (Monitorizarea terapeutică) – 73
14. Rolul farmacoterapiei bazate pe evidențe – 74

1. TIPURI DE FARMACOTERAPIE

Există două mari criterii de clasificare:

- criteriul terapeutic;
- criteriul farmacografic.

a) Funcție de criteriul (scopul) terapeutic:

- Farmacoterapie
- profilactică - previne boala;
- curativă - tratează boala;
- etiotropă - tratează cauzele bolii;
- patogenică - tratează mecanismele fiziopatologice tulburate;
- simptomatică - tratează simptomele;
- de substituție - furnizează substanțe fiziologice deficitare;
- Farmacoterapie:
- de suprimare - vindecă boala (ex. antibioterapia în infecțiile microbiene; sărurile de fier în anemii feriprive);
- de ameliorare - combat tulburările și previne complicațiile bolii, în bolile cronice (ex. hipoglicemiantele în diabet);
- de compensare - aduce funcția alterată (decompensată) la stadiul normal de funcționare (ex. vasodilatatoarele ce scad postsarcina sau/și presarcina și cardiotoxicele în insuficiența cardiacă);
- paliativă - ameliorează simptomele insuportabile, în stadiul incurabil al bolii, asigurând o minimă calitate a vieții (ex. analgezicele forte în durerea intensă din cancer);
- terminală - ameliorează tulburările din stadiul terminal al bolii, asigurând o moarte decentă (ex. perfuzii la bolnavii care nu se mai pot alimenta);

- Farmacoterapie:
 - de bază (standard) - pentru majoritatea bolnavilor cu același diagnostic;
 - individualizată - pentru un bolnav;
 - optimizată - pentru un bolnav, pe baza mecanismului de feed-back al supravegherii terapeutice;
 - Farmacoterapie:
 - de elecție - preferată într-o anumită boală;
 - de alternativă - poate înlocui farmacoterapia de elecție, în lipsă, sau în funcție de contextul fiziopatologic sau farmacoterapeutic al bolnavului;
- b) Funcție de criteriul farmacografic:**
- Farmacoterapie
 - de atac (cu doza de atac) - realizează Cp ținută în timp util;
 - de întreținere (cu doze de întreținere) - menține Cp ținută;
 - Farmacoterapie:
 - continuă (ex. perfuzia i.v.) - menține Cp ținută, fără fluctuații;
 - intermitentă (doze repetate, la intervale de timp fixe);
 - Farmacoterapie:
 - enterală - în administrare per os și absorbție la nivel gastro-intestinal;
 - parenterală - în administrare injectabilă;
 - Monoterapia - cu un medicament;
 - Terapie complexă - cu "n" medicamente și cu "n" tipuri de terapie (farmaco-, dieto-, fizio- etc.)

2. CLASIFICAREA ATC A MEDICAMENTELOR

Clasificarea ATC (anatomic, terapeutic, chimic) cuprinde 5 nivele (notate cu litere și cifre) (OMS, 1991):

- Primul nivel: *anatomic* - se referă la locul anatomic de acțiune al medicamentului și este notat cu o literă mare;
- de ex.: A - pentru tractul alimentar;
- Al doilea nivel: *terapeutic* - se referă la grupa terapeutică principală și se notează cu o cifră;
- de ex.: 02 - pentru antiacide, antiulceroase, antiflatulente;
- Al treilea nivel: tot *terapeutic* - se referă la subgrupa terapeutică și se notează cu o literă mare;
- de ex.: A - pentru antiacide și B - pentru antiulceroase;
- Al patrulea nivel: *chimic farmacoterapeutic* - se notează cu o literă mare;
- de ex.: A - pentru compuși de Mg și B - pentru compuși de Al;
- Al cincilea nivel: *chimic* - se referă la o substanță chimică și se notează cu cifră.

3. MEDICAMENTE ESENȚIALE

Farmacologia modernă cuprinde foarte multe tipuri de acțiuni farmacodinamice (peste 100) și pentru fiecare acțiune farmacodinamică, un număr variabil de substanțe medicamentoase (de la câteva zeci, la sute).

În vederea individualizării tratamentului și evitării interacțiunilor la asocierile farmaceutice, este necesar ca fiecare tip de acțiune farmacodinamică să cuprindă subgrupe cu mecanisme farmacodinamice diferite, care să fie reprezentate de minim 2 - 6 substanțe medicamentoase (funcție de ponderea acțiunii farmacodinamice respective, pentru terapie).

Grupele farmacodinamice cuprind subgrupe chimice cu un număr diferit de substanțe medicamentoase, de multe ori un număr ridicat. În aceste subgrupe chimice însă, majoritatea substanțelor medicamentoase prezintă deosebiri nesemnificative din punct de vedere farmacocinetic, farmacodinamic și farmacotoxicologic.

Luând în considerare aceste aspecte, OMS a elaborat o listă de medicamente esențiale (circa 200), utilă mai ales pentru țările în curs de dezvoltare, care nu au o industrie farmaceutică proprie și trebuie să importe medicamente. Pe baza acestei liste, fiecare țară are responsabilitatea de a adopta o listă națională de medicamente esențiale proprii, pentru țara respectivă, funcție de morbiditatea specifică țării. Se utilizează denumirile comune internaționale (DCI), numele generice ale medicamentelor, atribuite de OMS.

Medicamentele esențiale (în concepția OMS) sunt medicamentele necesare satisfacerii necesităților de bază ale majorității populației, în domeniul îngrijirii sănătății și trebuie să fie disponibile oricând și în cantități suficiente.

Medicamentul esențial trebuie să corespundă unor *rapoarte beneficiu/risc și beneficiu/cost pozitive și superioare*, comparativ cu alte medicamente ce au aceeași indicație. Costul reprezintă un criteriu important, atât în țările în curs de dezvoltare, cât și în cele dezvoltate.

Criteriile principale pentru selecționarea medicamentelor esențiale sunt următoarele:

- eficacitate terapeutică dovedită, cert (prin studii clinice controlate);
- risc de reacții adverse, acceptabil; siguranță (dovedită prin studii farmacoeconomici);
- ușurință și comoditate în administrare;
- calitate farmaceutică superioară, conform standardelor (incluzând biodisponibilitatea și stabilitatea în condițiile de depozitare și utilizare);
- disponibilitate pe piața farmaceutică;
- raport beneficiu/cost convenabil (criteriu major de selecție);
- corespondență cu statisticile epidemiologice teritoriale.

Criteriile de selecție dintre două medicamente similare sunt:

- (Ghid OMS, 1994)
- cea mai completă investigație;
- cel mai favorabil profil farmacocinetic;
- facilități locale de manufacturare.

Medicamentele nou introduse în terapie sunt incluse numai dacă nu există altele cu aceeași indicație sau dacă prezintă avantaje distincte nete față de cele existente.

Sunt evitate: substanțe medicamentoase similare sau forme farmaceutice echivalente.

Sunt preferate medicamentele cu un singur component.

Asocierile tipizate de substanțe medicamentoase, în doze fixe, sunt acceptate dacă:

- doza fixată pentru fiecare component corespunde nevoilor unui grup populațional stabilit, bine definit;
- asocierea are dovedită superioritatea, din punct de vedere al eficacității, siguranței, complianței și/sau costului, comparativ cu substanțele medicamentoase active, administrate separat.

Selecția medicamentelor esențiale are caracterul unui proces dinamic, corelat

cu:

- progresele farmacoterapeuticii;
- evoluția parametrilor de sănătate.

Rățiunea utilizării medicamentelor esențiale este atât de ordin științific, cât și de ordin social economic.

Raportul beneficiu/cost este în general pozitiv, pentru medicamentele înregistrate (®) cu vechime pe piața farmaceutică sau generice, situații în care, beneficiul se păstrează, dar costul scade, comparativ cu medicamentele înregistrate nou introduse.

4. MEDICAMENTE P (PERSONALE)

Medicamentele P (personale) sunt medicamentele alese de un medic, pentru a le prescrie prioritar pentru anumite indicații și în anumite cazuri. Ele constituie repertoriul farmacoterapeutic personal al fiecărui medic, repertoriu, ce printr-o prescriere regulată, devine familiar respectivului medic, cu avantajul cunoașterii perfecte a profilurilor farmacologice, farmacoterapeutice, farmacografice și farmacoeconomicologice ale fiecărui medicament din repertoriu. Consecințele pozitive sunt: facilitatea în actul prescrierii și reducerea erorilor de prescripție, cu avantaj evident pentru pacienți (Ghid OMS, 1994).

Lista de medicamentele P este realizată responsabil, de către fiecare medic, corespunzător specialității sale medicale, prin selecționarea din Lista națională a medicamentelor esențiale și Nomenclatorul produselor medicamentoase de uz uman, în corelație cu Ghidurile de tratament standard, bazate pe evidențe.

Rapoartele beneficiu/risc și beneficiu/cost trebuie să fie luate în considerație în mod științific și rațional.

5. MEDICAMENTE OTC (OVER THE COUNTER)

Medicamentele OTC (over the counter) sunt medicamentele care se pot elibera pacientului, fără prescripție medicală.

Lista de produse OTC este în continuă extindere, în conformitate cu tendința generală de liberalizare a vieții și cu tendința particulară de liberalizare a accesului la medicament, privit ca factor de sănătate și bun de consum, în același timp (vezi Cap.1).

5.1. CRITERII DE ADMISIBILITATE ȘI DE NEADMISIBILITATE PE LISTA DE MEDICAMENTE OTC

➤ Criterii pentru admiterea pe lista de medicamente OTC:

(Europ. Commission, 1998)

- > 5 ani, eliberare cu prescriere medicală;
- toxicitate mică (acută și cronică);
- RA minore și reversibile;
- interacțiuni nesemnificative clinic, cu medicamentele prescrise frecvent;
- absente CI, în bolile cronice cu frecvență și mortalitate mare.

➤ Criterii pentru interzicerea accesului pe lista de medicamente OTC:

(Cristea A.N., Observații personale de ordin fiziologic-farmacologic, 1999)

♦ **blocanțele de receptori (antagoniști)** introduc un mecanism nefiziologic (niciun mediator endogen nu-și blochează proprii receptori; modulară și inhibiția fiziologică se realizează prin heterosinapse între transmisile activatoare și cele modulate sau inhibitoare)

→ RA ca o consecință a adaptării homeostazice, de tip reglare "up" → Efect rebound (la sistarea bruscă a blocantului);

exemplu: antitumorale anti-H2 (cimetidină, ranitidină etc.) → ulcer perforat (la oprire bruscă);

♦ **blocanțele "finale" (ale ultimei verigi de reglare a unei funcții)** realizează blocajul tuturor căilor de reglare și de echilibru funcțional al unei funcții, prin blocajul ultimei verigi din lanț

→ RA retrograde (în urma verigii blocate) de hiperfuncție: hiperplazii, tumori;

exemplu: antitumorale inhibitoare ale pompei de protoni (omeprazol, pantoprazol etc.) → efect rebound hipergastrinemic, cu hiperplazia celulelor enterocromafine și tumori carcinoidale (evidențiat la animale de laborator; posibil la om, după tratamente prelungite sau repetate frecvent și evidențiat tardiv).

5.2. POTENȚIALUL FARMACOTOXICOLOGIC AL MEDICAMENTELOR OTC

Medicamentele OTC prezintă un real potențial farmacotoxicologic, în pofida respectării criteriilor de admisibilitate în această categorie, deoarece nu există un medicament fără risc, în condițiile unei farmacoterapii neindividualizate corect sau abuzive. De aceea, singurele soluții pentru prevenirea manifestării reacțiilor adverse la medicamentele OTC sunt:

- cunoașterea și recunoașterea potențialului farmacotoxicologic al medicamentelor în general, incluzând și produsele OTC și conștientizarea riscului, atât de către medic și farmacist, cât și de către companiile producătoare;
- consilierea științifică a automedicației pacienților, cu medicamente OTC, efectuată de către farmacist, în farmacia de comunitate;

- educația populației în privința riscului farmacotoxicologic al medicamentelor, inclusiv OTC, în caz de abuz sau în absența consilierii utilizării, de către medic sau farmacist.

Pentru relevarea potențialului farmacotoxicologic al medicamentelor OTC, precum și pentru credibilitatea celor expuse mai sus, vom aduce în discuție în continuare, date din literatura de specialitate.

Luăm două **exemple:** Paracetamol (acetaminofen) reprezintă un DCI-OTC, existent singur sau în asocieri, în nenumărate produse OTC. Ibuprofen este un DCI-nonOTC, dar este acceptat în produse OTC de uz intern, la doză eficientă mică (vezi Cap. Consilierea medicamentelor OTC, precum și Anexa cu Produse OTC). Ambele posedă potențial de RA și riscuri previzibile (vezi tabelul).

TABELUL 5.1

RA ale paracetamolului (DCI-OTC, Produse OTC)

Tip RA	Nivel	Manifestarea clinică
Toxice	Sânge	- Methemoglobinemie (gravă în enzimopatia de NADH – methemoglobinreductază)
Toxice (continuare)	Ficat	- Citoliză hepatică
	Pământ	- Hepatită acută
		- Scădere a funcției pulmonare (probabil consecința scăderii glutatitonului, cu creșterea stresului oxidativ)
		- Creșterea incidenței bolilor respiratorii (astm bronșic, BPOC)
Alergice	Mușchi striati	- Rabdomiolize
	Piele	- Eritem pigmentat fix

TABELUL 5.2

RA ale ibuprofenului (DCI-nonOTC, Produse OTC)

Tip RA	Nivel	Manifestarea clinică
	SNC	- Psihoze și halucinații
		- Disfuncții cognitive
		- Sindrom depresiv
		- Meningită aseptică la femei tinere
Toxice	Gastro-intestinal	- Sângerări (risc ușor crescut, chiar la dozele mici din produsele OTC)
	Mușchi striati	- Rabdomiolize

Paracetamolul este frecvent utilizat la copii în febră și ca analgezic de primă linie. Riscul major constă în instalarea toxicității hepatice, la supradozare accidentală sau voită în cazul unui răspuns nesatisfăcător.

Ibuprofenul reprezintă o medicație de alternativă la paracetamol, în tratamentul febrei și durerii, la copii. Riscul este de favorizare ușoară a sângerărilor gastrointestinale, chiar la dozele mici incluse în produsele OTC, precum și de reacții de sensibilizare.

Există diverse preparate pentru copii, atât cu paracetamol, cât și cu ibuprofen. Paracetamolul este recomandat, în Australia de exemplu, în doze zilnice de:

- 1g la 4 ore, maxim 4g/zi, la adult;
- 15 mg/kg la 4 ore, maxim 60 mg/kg/zi, la copii și adolescenți (maxim 2 g/zi la 7 - 12 ani).

În literatura de specialitate din Australia, sunt semnalate cazuri de hepatită fulminantă, la supradozarea accidentală a paracetamolului pe parcursul tratamentului de câteva zile, precum și cazuri de hepatotoxicitate manifestată la doze mai mici de 20 mg/kg/zi la copii (ADRAC, Aust. Adv. Drug Reactions Bull. 24, 5, 2005).

Ca urmare, pentru o utilizare sigură a produselor cu paracetamol, în Australia, începând cu data de 01.04.2005, s-a luat măsura ca produsele OTC conținând paracetamol să aibă pe etichetă, următoarele **atenționări**:

- **"Adulți:** respectați doza recomandată. Nu luați acest medicament pentru mai mult de câteva zile pentru o cură, decât cu avizul medicului;
- **Copii și adolescenți:** respectați doza recomandată. Nu luați acest medicament pentru mai mult de 48 ore pentru o cură, decât cu avizul medicului.
- Dacă o supradoză este luată sau suspectată, apălați la Centrul de informații privind otrăvirile sau mergeți la spital, chiar dacă vă simțiți bine, deoarece există riscul unei tulburări hepatice severe;
- Nu îl luați cu alte produse conținând paracetamol, fără avizul unui doctor sau farmacist."

Această măsură privind atenționările înscrise pe etichetele produselor cu paracetamol, a fost luată și în SUA, cu începere din septembrie 2005, în scopul de reducere a supradozării la utilizarea terapeutică.

În ceea ce privește acidul acetilsalicilic asociat la copii cu sindromul Reye, o statistică efectuată în SUA, între 1981 - 1997, arată că odată cu introducerea contraindicației la copii sub 12 ani, a dispărut și sindromul Reye (Belay E.D. și colab., 1999).

6. PRODUSE FARMACEUTICE CU ASOCIERI FIXE DE MEDICAMENTE. CRITERII ȘTIINȚIFICE DE ASOCIERE

Multe produse farmaceutice conțin mai mult decât un compus activ.

Rațiunile de realizare a produselor medicamentoase complexe:

- eficacitatea dorită nu poate fi atinsă în securitate, cu un singur medicament;
- medicamentul asociat diminuează efectul secundar al medicamentului principal;
- complianța, la pacienții în ambulatoriu, este mai bună pentru produsele medicamentoase complexe fixe și descrește cu numărul de produse medicamentoase utilizate separat.

Multe din aceste produse cu asocieri medicamentoase fixe nu sunt raționale, primate dintr-o perspectivă terapeutică.

Considerente pentru care unele asocieri medicamentoase fixe nu sunt optime (Mutschler E. și colab., 1995):

- componentele medicamentoase au în general, o farmacocinetică (T1/2) precum și latență, timp al efectului maxim și durată de acțiune diferite, ceea ce poate complica stabilirea corectă a dozelor și ritmului administrării; **excepții, exemplu:** asocierea amoxicilină + acid clavulanic (Augmentin®, Amoksilav® etc.);

- asocierea în același produs poate favoriza apariția inducției sau inhibiției încrucișate;
- optimizarea dozelor medicamentoase, reducerea efectelor adverse și limitarea interacțiunilor medicamentoase devin foarte complexe și dificil de a fi controlate în cazul medicamentelor cu asocieri fixe;
- realizarea unui avantaj terapeutic (creșterea potenței sau eficacității) este rară la produsele complexe.

Trebuie subliniat că o condiție obligatorie pentru produsele cu combinații medicamentoase este de a demonstra teoretic și clinic avantajul asupra produsului cu o substanță medicamentoasă singură.

Exemple de asocieri medicamentoase fixe, raționale:

- Antiparkinsoniene

Asocierea L-dopa + inhibitori de dopa decarboxilază, activi exclusiv în periferie, este justificată de beneficiile terapeutice, în comparație cu L-dopa singur, când apar următoarele dezavantaje:

- 90% din L-dopa administrat este decarboxilat în periferie și numai 10% ajunge în creier, la locul de acțiune;
- catecolaminele formate în periferie, prin decarboxilare, produc efecte adverse majore cardiovasculare și gastrointestinale.

- Antihipertensive

Combinațiile de antihipertensive pot fi utile, deoarece o terapie sigură cu monoterapie antihipertensivă este posibilă numai în aproximativ 1/2 din cazuri. Pentru restul de 1/2 din cazuri, ce necesită cel puțin două medicamente antihipertensive cu mecanisme de acțiune diferite, produsele cu combinații fixe de antihipertensive sunt preferabile, pentru a asigura complianța.

Se asociază curent un antihipertensiv cu un diuretic tiazidic.

- Antiacide

Se asociază antiacide cu mecanism neutralizant, cu antiacide cu mecanism adsorbant. De asemenea se asociază sărurile de Mg, cu săruri de Ca sau compuși de Bi, pentru a anula efectele secundare reciproce asupra tranzitului intestinal, respectiv efect laxativ și efect constipant.

- Diuretice

Se utilizează asocierile:

- tiazide (hidroclorotiazidă) + cicloamide (triamteren sau amilorid);
- diuretice de ansă (furosemid) + cicloamide (triamteren sau amilorid).

Asocierile sunt raționale, deoarece reechilibrează balanța ionilor de potasiu, prin asocierea de diuretice cu efecte secundare opuse asupra balanței K⁺ și anume efect de hipokaliemie și respectiv hiperkaliemie.

Atenție! Această combinație trebuie folosită numai sub monitorizarea nivelului serie de K⁺.

- Contraceptive hormonale

Administrarea concomitentă, în același medicament, a hormonilor estrogeni și progestronici, este utilă pentru contraceptivele orale, atât în metoda monofazică, cât și în metodele bi- și trifazice.

- Antiinfecțioase

Asocieria: sulfametoxazol + trimetoprim (= Co-trimoxazol) este în mod obișnuit folosită, deoarece:

- fiecare component acționează în metabolismul acidului folic, dar la secvențe diferite și prin asociere se potențează acțiunea; astfel efectul devine din bacteriostatic, bactericid;
- rezistența microbiană se dezvoltă mai puțin, când se utilizează asocieri de antibiotice.

Asocieria: amoxicilină + clavulanat de K (= Augmentin[®], Amoksidav[®] etc.) este deosebit de utilă, deoarece:

- distrugerea amoxicilinei de către beta-lactamaza microbiană reprezintă mecanismul de instalare a rezistenței microbiene și ineficienței terapeutice;
- clavulanatul de K inhibă acțiunea multor tipuri de beta-lactamaze microbiene, lărgind spectrul antibacterian al amoxicilinei (stafilococ auriu și unii bacili gram-negativi);
- amoxicilina și clavulanatul au evoluție farmacocinetică similară.

7. SELECTIVITATEA CLINICĂ A MEDICAMENTELOR

În clinică, selectivitatea este apreciată în raport cu două tipuri de efecte:

- efectul terapeutic, benefic;
- efectele secundare, nedorite.

Selectivitatea clinică se referă la exclusivitatea efectului benefic terapeutic.

Metodele de realizare a selectivității clinice depind de relațiile între efectul terapeutic și efectele secundare, raportate la mecanismele la nivel de receptori.

Există trei tipuri de astfel de relații (Katzung B.G., 1992):

- Efectul terapeutic și efectul secundar sunt mediate de tipuri diferite de receptori;
- Efectul terapeutic și efectul secundar sunt mediate de același tip de receptori, dar situat în țesuturi diferite;
- Efectul terapeutic și efectul secundar sunt mediate de același tip de receptori, din același țesut.

7.1. EFECTUL TERAPEUTIC ȘI EFECTELE SECUNDARE, MEDIIATE DE TIPURI DIFERITE DE RECEPTORI

Acest tip de mediere a relației între efectul benefic și efectele nedorite permite atingerea selectivității clinice, prin sinteza și utilizarea de medicamente cu structuri chimice electice pentru tipul sau subtipul de receptori responsabil de efectul benefic terapeutic.

Example:

- Clasa modernă de antihipertensive (tip risperidon) cuprinde neuroleptice antagoniști ai receptorilor serotoninergici 5-HT₂ și dopaminergici D₂, cu predominanța blocajului pe receptorii 5-HT₂, într-un raport ideal (care la risperidon este de 25:1) și fără acțiune pe receptorii colinergici muscarinici.

Această selectivitate biochimică, ideală pentru neuroleptice, imprimă o selectivitate clinică, clasei care are în consecință următorul profil clinic:

- efect benefic antihipertensiv, atât asupra simptomelor pozitive ("floride") ale schizofreniei (efecte anti-D₂), cât și asupra simptomelor negative ale schizofreniei (efecte anti-5HT₂);
- efectele nedorite secundare sunt nesemnificative și anume efectele de tip muscarinic sunt anulate, iar efectele neurologice extrapiramidale (consecința unui blocaj D₂ puternic) au incidență scăzută.
- Utilizarea adrenoliticilor beta-1 selective (tip atenolol, metoprolol) detașează efectele benefice antihipertensive, antianginos sau antiaritmice, de efectul secundar nedorit bronhoconstrictor (de tip beta-2 adrenolitic).
- Utilizarea adrenomimetice beta-2 selective ca antiastmatice imprimă dorita selectivitate clinică, anulând efectele secundare nedorite stimulare centrale și cardiace (de tip beta-1 adrenomimetic).
- Utilizarea antidepresivelor moderne, inhibitori reversibili și selectivi ai monoaminooxidazei de tip A, IMAO-A (ca moclobemid), diminuează riscul efectelor nedorite al clasicelor IMAO, ca de ex. crizele hipertensive la asociere cu alimente bogate în tiramină (ca brânzeturile fermentate).

7.2. EFECTUL TERAPEUTIC ȘI EFECTELE SECUNDARE, MEDIIATE DE ACELAȘI TIP DE RECEPTORI, SITUAȚII ÎN TERITORIUL DIFERITE

În acest tip de mediere, selectivitatea clinică poate fi atinsă în trei moduri:

- a) cu structuri chimice selectice pentru teritoriul respectiv; de ex: utilizarea în glaucom a parasimpatomimetice cu acțiune predominantă pe teritoriul ocular (ca pilocarpina și ezerina);
- b) cu medicamente în doze electice pentru un anumit teritoriu; de ex. utilizarea acidului acetilsalicilic, ca antiagregant plachetar, în doză mică (subanalgezică-antipiretică), doză ce conferă structurii chimice o selectivitate pentru ciclooxigenaza din trombocite (excluzând inhibiția ciclooxigenazei din endoteliul vascular, care se produce la dozele foarte mari antiinflamatoare);
- c) utilizând medicamentele în dozele eficace submaximale, la care efectele secundare nu apar, întrucât în general ele au potență mai mică decât efectul terapeutic și se manifestă la doze mai mari, în afara zonei maniabile a dozelor terapeutice; în acest mod, eventuala incidență a efectelor nedorite secundare ține exclusiv de reactivitatea individului (sensibilizare, stare fiziologică sau patologică ce crește reactivitatea sau provoacă o "supradozare" relativă).

7.3. EFECTUL TERAPEUTIC ȘI EFECTELE SECUNDARE, MEDIIATE DE ACELAȘI TIP DE RECEPTORI, SITUAȚII ÎN ACELAȘI ȚESUT

În acest caz, efectele nedorite sunt de fapt datorate extensiei chiar a efectului benefic urmărit în terapeutică, la doze exagerate în raport cu bolnavul în cauză.

Exemple:

- accidentele hemoragice produse de anticoagulantele cumarinice;
- coma hipoglicemică produsă de antidiabeticele orale;
- hipotensiunea ortostatică produsă de antihipertensivele simpatolitice (tip prazosin etc.).

În aceste cazuri, selectivitatea clinică se obține prin monitorizarea atenției a efectelor farmacoterapiei și optimizarea farmacografiei pe baza unor parametri cuantificabili:

- clinici (ex. tensiunea arterială);
- biochimici (ex. glicemie, timp de protrombină);
- farmacocinetici (concentrația plasmatică a medicamentului).

8. FARMACOMANIA ȘI FARMACOFOBIA

Sunt tendințe extreme privind utilizarea medicamentelor.

Farmacomania constă în recurgerea la medicamente în cele mai neînsemnate suferințe, absolutizând puterea medicamentelor.

Farmacomania conduce inevitabil la abuzul de medicamente.

Abuzul de medicamente se materializează în diverse forme, cele mai frecvente și periculoase, în societatea modernă, fiind:

- prescrierea de către medic sau/și solicitarea de către pacient, a medicamentelor nou introduse în terapeutică, acestea devenind astfel medicamentele "la modă" pentru o perioadă de timp;
- automedicația cu produse OTC, fără consilierea de către medic sau farmacist.

Abuzul de medicamente antrenează *manifestarea procesului epidemiologic medicamentos*, atât în cazul medicamentelor nou introduse în terapeutică (lipsite de datele complete oferite de studiile statistice populaționale de farmacoeficiență și farmacoepidemiologie, efectuate postmarketing, în faza a IV-a de cercetare a medicamentului), cât și în cazul medicamentelor OTC (posesoare de potențial farmacotoxicologic, manifestat clinic în cazurile de abuz sau utilizare neștiințifică).

Farmacofobia constă în refuzul medicamentelor, chiar atunci când administrarea este necesară, datorită temerii exagerate de efecte adverse.

Farmacofobia asumă *riscul real* de agravare a tulburărilor și suferințelor, consecință a evoluției previzibile a bolii netratate la timp.

Ambele tendințe sunt dăunătoare și trebuie combătute. Ele sunt rezultatul absenței sau incompletitudinii educației terapeutice și farmacoterapeutice a populației și bolnavilor (vezi elemente de educație farmacoterapeutică a populației și pacienților, în capitolul consacrat acestui tip de activitate de farmacie clinică).

Farmacomania se dezvoltă pe fondul necunoașterii riscurilor de RA și patologiei iatrogenă, pe care le au toate medicamentele, inclusiv OTC, în caz de utilizare abuzivă sau neadevătat pentru contextul individual.

Farmacofobia se dezvoltă pe fondul neinformării corecte și complete asupra raportului beneficiu/risc în contextul personal, situație ce poate antrena lipsa asumării unui risc previzibil de RA minore, în favoarea unui beneficiu farmacoterapeutic previzibil major.

Referitor la aceste tendințe extreme, trebuie înțeles că:

- Ameliorarea sau vindecarea bolii este consecința intervenției nu numai a medicamentului ci, și mai ales, a capacității de recuperare a organismului;
- Efectele adverse pot fi evitate prin cunoașterea acestor efecte nedorite ale medicamentelor și a factorilor favorizanți și prin adoptarea unei farmacoterapii științifice, raționale, adecvate fiecărui pacient.

9. PRINCIPII PENTRU O FARMACOTERAPIE ȘTIINȚIFICĂ ȘI RAȚIONALĂ

9.1. ETAPELE DEMERSULUI FARMACOTERAPEUTIC

Stabilirea medicamentului și posologiei adecvate bolnavului se face prin parcurgerea următoarelor *etape*:

- Diagnosticul și definirea problemei pacientului;
- Planul terapeutic:
 - precizarea scopului și obiectivelor terapeutice;
 - stabilirea priorității farmacoterapeutice și grupeii farmacoterapice eficiente;
 - alegerea medicamentului (medicament P), din grupa farmacoterapeutică selecționată;
- Stabilirea farmacografiei și posologiei;
- Prescripția farmacoterapeutică și inițierea farmacoterapiei;
- Informarea și instruirea pacientului;
- Controlul complianței;
- Supravegherea terapeutică;
- Optimizarea farmacoterapiei;
- Încetarea tratamentului medicamentos;
- Informarea la zi, în domeniul medicamentului.

9.1.1. Diagnosticul

Recomandarea farmacoterapiei trebuie să se bazeze pe:

- un diagnostic corect și cât mai complet (toate bolile acute și cronice; stadiul);
- cunoașterea reactivității individuale din punct de vedere fiziologic, psihologic, genetic, patologic, inclusiv al intoleranței (sensibilizare și idiosincrazie) la medicamente.

Metodele de punere a diagnosticului:

- Investigații clinice:
 - anamneza minuțioasă (interogatoriul bolnavului);
 - examenul fizic (examenul obiectiv);
- Investigații paraclinice (de laborator, microbiologice, funcționale, radiologice, anatomopatologice).

9.1.2. Planul terapeutic

Obiectivele generale ale planului terapeutic sunt:

- *primum non nocere* (întâi să nu faci rău);
- eficacitate maximă, cu riscuri minime (raport maxim beneficiu/risc);
- economic pentru bolnav și societate (raport optim beneficiu/cost);
- ușor de aplicat, în scopul facilitării complianței;
- stimularea capacității proprii de refacere a organismului.

Planul terapeutic trebuie individualizat pentru fiecare bolnav, pe criterii științifice și raționale.

Hotărârea privind necesitatea farmacoterapiei se ia pe baza unui *bilanț beneficii terapeutice - riscuri*.

Riscurile care trebuie să fie luate în calcul sunt de mai multe tipuri:

- risc real (consecința evoluției previzibile a bolii și agravării suferințelor);
- risc potențial (consecința efectelor adverse ale medicamentelor);
- risc prin omisiunea medicamentului;
- risc calculat;
- risc acceptat;
- risc imprevizibil și inevitabil.

Exemple de bilanț beneficii - riscuri:

- *Penicilina* prezintă riscul de șoc anafilactic, care este rar, dar potențial fatal. Cu toate acestea, penicilina este utilizată curent în faringită streptococică, deoarece riscul potențial, de șoc anafilactic fatal, poate deveni un risc calculat, ce poate fi evitat pe baza unei anamneze minuțioase, privind terenul atopic sau/și sensibilizare la beta-lactamine.

- *Cloramfenicolul* prezintă riscul potențial de anemie aplastică, care este rară, dar ireversibilă și fatală. Acest risc fiind imprevizibil și deci inevitabil, cloramfenicolul nu este un antibiotic de rutină. Tratamentul cu acest antibiotic este însă justificat într-o boală gravă (de ex. meningita cu *Hemophilus influenzae*), în care alternativele farmacoterapeutice sunt puține. În acest caz, bilanțul beneficiu - risc devine pozitiv.

- *Citarabina* (imunosupresor, antimetabolit al bazelor pirimidinice) este justificată în encefalita herpetică, care netratată prezintă riscul real de letalitate, prin omisiunea tratamentului. În herpesul labial care are o evoluție limitată și simptomatologie ușoară, riscul de mielosupresie cu granulocitopenie severă și anemie megaloblastică nu este asumat și administrarea sistemică a citarabinei nu este indicată.

Exemplu de bilanț beneficii - costuri:

Nitroglicerina în comprimate sublinguale a 1 mg poate fi medicamentul de elecție pentru tratamentul crizelor de angină pectorală, în cazul unui bolnav cu angină pectorală stabilă și crize la efort, având în vedere atât bilanțul beneficii/riscuri, cât și bilanțul beneficii/costuri, comparativ cu medicamentele antianginoase din alte grupe (beta-blocante și blocante ale canalelor de calciu), precum și față de alți nitrați organici de criză (ca izosorbid dinitrat în compr. sublinguale). În cazul pacientului prezentat, bilanțul beneficii/riscuri este relativ apăsător pentru cele trei grupe farmacodinamice de antianginoase. Adecvarea la problema pacientului este în favoarea unei forme sublinguale ușor de administrat în criză, de către pacient, comparativ cu o formă injectabilă. Bilanțul beneficii/costuri este net în favoarea nitroglicerinei în formă sublinguală, raportat la o formă injectabilă sau la un alt nitrat în formă sublinguală (ca izosorbid dinitrat) (Ghid OMS, 1994).

Reguli generale ale planului terapeutic:

• În general, este recomandabilă o *terapie complexă* (farmacoterapie asociată cu alte forme de terapie).

• *Favorizarea sau stimularea capacității de refacere a organismului* este un obiectiv important ce nu trebuie omis. Trebuie urmărit ca medicamentul să favorizeze capacitatea fiziologică de apărare și refacere a organismului sau să o afecteze cât mai puțin.

• *Scopul curativ* (ameliorare sau vindecare) trebuie însoțit de *măsuri profilactice individuale și de masă*.

• *Tratamentul curativ* trebuie să anticipeze și să *prevină apariția complicațiilor datorate bolii sau medicamentului* administrat, prin cunoașterea științifică a efectelor adverse ale medicamentului, contraindicațiilor, asocierilor contraindicate de medicamente, precauțiilor.

• *Tipul de farmacoterapie* se stabilește în funcție de cauza și mecanismele bolii și anume:

- farmacoterapie etiotropă (când se cunosc cauzele bolii);
- farmacoterapie patogenică - simptomatică (pentru redresarea mecanismelor fiziologice derulate și tratarea simptomelor);
- farmacoterapie de substituție (în cazul deficitului de substanțe fiziologice ca hormoni, vitamine etc.).

• *Stabilirea priorității terapiei* se face în funcție de stadiul și gravitatea fiecăreia din suferințele bolnavului, stabilindu-se care dintre boli necesită prioritate de tratament.

• *Alegerea grupei farmacodinamice și a medicamentului* din grupa farmacodinamică stabilită se face în funcție de:

- gravitatea suferinței (forma, stadiul bolii);
- bolnav (polipatologie, insuficiențe ale organelor de epurare);
- medicamentele asociate, luate de bolnavii cu boli cronice (diabet, HTA, insuficiență cardiacă, astm bronșic);
- eficacitatea maximă, corelată cu necesitățile cazului.

Pentru contextul respectiv, se va alege medicamentul cu *eficacitate maximă și potență mai mare, iar la egalitatea acestor parametri, cel mai ieftin*.

• *Numărul de medicamente prescrise* o dată, pentru un bolnav, trebuie să fie cât mai mic posibil.

Polipragmazia (utilizarea de mai multe medicamente odată) denotă lipsa unei concepții farmacoterapeutice științifice și raționale. În acest sens, Bacon a spus că: "Multitudo remedium est filia ignorantiae" (cit. Dobrescu D., 1981).

• *Atitudinile la apariția efectului advers* pot fi:

- diminuarea dozelor sau mărirea intervalului dintre prize;
- oprirea administrării, temporar sau definitiv și înlocuirea cu un alt medicament, dacă este necesară.

9.1.3. Stabilirea farmacografiei și posologiei

Stabilirea farmacografiei (cale de administrare, formă farmaceutică, mod de administrare, momentul optim raportat la timpul meselor și la bioritmuri, durata tratamentului) și posologiei (doze, interval între prize) trebuie făcută strict individualizat, pe *criterii clinice, biochimice sau farmacocinetice* (vezi vol. II).

9.1.4. Prescripția și inițierea farmacoterapiei

Prescrierea corectă și completă a medicamentelor, în condică sau pe rețetă, este esențială pentru evitarea efectelor erorilor de prescripție și pentru asigurarea unei corecte eliberări a acestora de către farmacist și unei complianțe adecvate din partea pacientului (vezi cap.: Prescrierea corectă a medicamentelor).

9.1.5. Informarea și instruirea pacientului (și /sau familiei)

Rolul informării și instruirii bolnavului (și/sau familiei) este de a asigura o complianță optimă și succesul terapeutic.

Directiile de informare și instruire a bolnavului (și/sau familiei) se referă

- la:
- scopul tratamentului și efectele farmacoterapiei (ce simptome și tulburări vor dispărea și când; consecințele neînstituirii farmacoterapiei);
 - dozele și modul de administrare al medicamentelor (calea de administrare, modul corect de administrare al forme farmaceutice; momentul optim de administrare raportat la mese și bioritmul circadian; doza pentru odată și pentru 24 ore, doza maximă ce nu trebuie depășită; ritmul administrării sau intervalul dintre administrări; medicamentul al cărui tratament nu se sistează brusc și necesită reducerea treptată a dozelor, după o schemă bine explicată);
 - precauții și contraindicații (raportate la conducerea auto, la alimentație, la alcool și tutun, la automedicație; necesitatea continuării antibioterapiei și după încetarea simptomelor, pe toată durata tratamentului prescris);
 - reacțiile adverse (RA) previzibile ale medicației (manifestările, gravitatea, durata, necesitatea observării și raportării imediate a apariției); atitudinea la apariție (oprirea imediată a tratamentului sau nu); tulburările de raportat imediat, medicului sau farmacistului;
 - programarea vizitei următoare la medic.

9.1.6. Controlul complianței

Controlul complianței (corectitudinea respectării prescripției de către bolnav) trebuie efectuat atent, complianța fiind esențială pentru o farmacoterapie eficientă și sigură (vezi la punctul: Supravegherea și optimizarea farmacoterapiei).

Noncomplianța poate antrena fie ineficiența tratamentului, fie manifestarea efectelor nedorite ale medicamentelor.

Îmbunătățirea aderenței pacientului la tratament și optimizarea complianței necesită luarea unor măsuri aplicabile pe parcursul demersului farmacoterapeutic (vezi la punctul: Măsuri de optimizare a complianței).

9.1.7. Supravegherea terapeutică

În mod obișnuit, *supravegherea terapeutică comună* constă în controlul eficienței terapeutice și a eventualei apariții a reacțiilor adverse pe parcursul

tratamentului. Se realizează prin: dialogul cu bolnavul, examen clinic și paraclinic (vezi la punctul: Supravegherea terapeutică și optimizarea farmacoterapiei).

În situații speciale (bolnavi cu risc sau/și medicamente cu marjă de siguranță mică) se procedează la *supravegherea terapeutică particulară*, pe baza unor parametri cantitativi clinici, biochimici sau farmacocinetici (vezi vol. II).

9.1.8. Optimizarea farmacoterapiei

Optimizarea farmacoterapiei se face printr-un *mechanism de feed-back* (retrocontrol), ce constă în corectarea medicației în funcție de evoluția bolnavului, constatăată în cadrul etapei de supraveghere terapeutică.

Constă în:

- modificarea dozelor sau ritmului administrării;
 - înlocuirea unor medicamente;
 - asocierea de noi medicamente.
- Este în funcție de:
- evoluția bolii, cu ameliorare sau agravare, apariția de complicații etc;
 - apariția unor efecte adverse ale medicamentelor, dezechilibre hidroelectrolitice și acido-bazice;
 - instalarea rezistenței microbiene la medicamentele administrate.

9.1.9. Încetarea farmacoterapiei

Este consecutivă următoarelor situații:

- eficiența tratamentului și obținerea rezultatelor terapeutice scontate (vindecare, compensare etc.);
 - apariția unei RA severe;
 - apariția toleranței (obișnuinței);
 - ineficiența tratamentului.
- În cazurile de ineficiență a farmacoterapiei, se sistează tratamentul și se analizează retrospectiv, în toate etapele, cauzele insuccesului, care pot fi:

- diagnostic incorect;
- obiectiv terapeutic necorespunzător cazului;
- medicamentul ales este inadecvat pacientului;
- posologia nu este individualizată strict;
- pacientul incomplet sau/și incorect informat;
- complianța deficitară;
- monitorizarea tratamentului.

Tratamentul poate fi continuat, cu reconsiderarea dozelor, în următoarele cazuri:

- ameliorare vădită, dar încă insuficientă;
- apariția unei RA minore.

Există medicamente la care înțetarea bruscă a unui tratament îndelungat poate induce efecte nedorite de tip:

- efect rebound (de ricoșeu);
- sindrom de sevră;
- insuficiență funcțională glandulară.

Aceste medicamente trebuie cunoscute și tratamentul trebuie încetat, numai reducând treptat dozele (vezi punctul: Medicamente sistate progresiv și Anexă).

9.2. PRINCIPII FIZIOLOGICE-FARMACOLOGICE PENTRU O FARMACOTERAPIE ȘTIINȚIFICĂ - RAȚIONALĂ SAU FARMACOTERAPIA ȘTIINȚIFICĂ-RAȚIONALĂ, LA GRANITA DINTRE ADAPTABILITATEA FIZIOLOGICĂ ȘI AGRESIUNEA FARMACOLOGICĂ

9.2.1. Principii fiziologice biocibernetice și farmacologice de alegere a medicamentelor

Tipul mecanismelor de acțiune ale medicamentelor imprimă nu numai eficacitatea, ci și tipul și gravitatea reacțiilor adverse ale medicamentelor. De aceea la diferențierea medicamentelor de primă alegere, de alternativă și de rezervă, trebuie să fie luate în considerație aceste tipuri de mecanisme.

În acest sens, facem diferențiere în cazul medicamentelor cu mecanisme de acțiune la nivelul receptorilor (Cristea A.N., 1999):

- Medicamente de primă alegere: *agoniștii receptorilor presinaplici (receptorii modulatori ai nivelului mediatorilor în fanta sinaptică)*;
- Medicamente de alternativă: *agoniștii receptorilor postsinaplici (receptorii efectori)*;
- Medicamente de rezervă: *antagoniștii receptorilor pre- și postsinaplici.*

a) Medicamente de primă alegere: agonii receptorilor presinaplici (receptorii modulatori ai nivelului mediatorilor în fanta sinaptică).

Agoniștii receptorilor presinaplici (modulatorii) acționează ca modulatori ai concentrației mediatorului în fanta sinaptică și ai tonusului sistemului dereglat, printr-un mecanism de feed-back (+) sau (-), ca și mediatorul însuși.

Mecanismul biocibernetice de feed-back (de retrocontrol) funcționează pe principii de izo- și homeoreglare (reglare prin însuși mediatorul sinaptic sau respectiv printr-un compus asemănător).

Particularitățile derivate din acest mecanism fiziologic sunt: *specificitatea și semnificația informațională mare a agonistului ce activează mecanismul de feed-back. Corolarul consecutiv este potența mare a structurilor ce activează în acest mecanism, exprimată în dozele active foarte mici. Mărima dozelor depinde de specificitatea structurii agonistului (fiziologic sau farmacologic), pentru receptorul presinaptic modulator. Evident că agonistul fiziologic (endogen) are potența maximă, deoarece posedă specificitatea maximă pentru receptorul propriu.*

Mecanismul de feed-back este cel mai elastic mecanism de reglare fiziologic și în consecință agoniștii acestui mecanism nu generează reacții adverse grave și brutale.

Medicamentele ce activează ca agoniști ai acestui mecanism de feed-back sunt medicamente:

- *alopate (actualmente, puține; de ex.: clonidina, antihipertensiv agonist al receptorilor presinaplici adrenergici alfa-2; efectul rebound hipertensiv la sistarea bruscă nu este de talia celui provocat de beta-blocante);*
- *homeopate.*

Este de dorit ca numărul medicamentelor agoniști ai receptorilor presinaplici modulatori să fie în creștere în viitor.

b) Medicamente de alternativă: agoniștii receptorilor postsinaplici (receptorii efectori).

Agoniștii receptorilor postsinaplici stimulează sistemul fiziologic deficitar, printr-un mecanism biocibernetice de feed-before (mecanism de reglare anticipativă, a tulburărilor).

Mecanismul biocibernetice de feed-before, activat în mod fiziologic prin agoniștii endogeni (mediatori), poate avansa erori, prin exagerarea deficienței. Dar în revanșă, corelat în mod fiziologic, intervine mecanismul de feed-back negativ și corectează eroarea

În cazul agoniștilor farmacologici (medicamente), într-o supra dozare absolută sau relativă, printr-o farmacoterapie neștiințifică și nerațională, agresivă, erorile avansate pot fi mari, manifestate prin *efecte secundare, precum și efecte de toleranță și sindroame de sevraj (ex. barbiturice → convulsii).*

Stimularea farmacologică agresivă a receptorilor antrenează mecanismele anterograde de adaptabilitate fiziologică, printr-o *reglare "down"* (de desensibilizare și internalizare a receptorilor agresati), cu instalarea toleranței la tratament (tahifilaxie sau obișnuință).

Agoniștii farmacologici ce activează sistemele sinaptice inhibitoare sau modulare pot antrena și mecanisme colaterale de adaptabilitate fiziologică într-o heterosinapsă activatoare, printr-o reglare "up" (de sensibilizare și externalizare a receptorilor frustrați de mediator, prin inhibarea eliberării acestuia în fanta sinaptică), iar la sistarea bruscă, generează sindrom de sevraj posibil foarte grav (de ex.: analgezicele opioide ce provoacă sindrom de sevraj greu de suportat și barbituricele ce pot provoca sindrom de sevraj cu stare de excitație până la convulsii).

Medicamentele ce activează ca agoniști ai receptorilor postsinaplici sunt numeroase. Manipularea lor terapeutică trebuie să respecte principiile unei farmacoterapii științifice și raționale, între care și *principiul dozelor minime eficiente pentru fiecare pacient.*

c) Medicamente de rezervă: antagoniștii (blocații) receptorilor pre- și postsinaplici.

Antagoniștii receptorilor postsinaplici deprimă tonusul sistemului exacerb patologic.

Mecanismul de blocaj al receptorilor este un *mecanism nefiziologic*, deoarece nici un mediator endogen nu-și blochează proprii receptori.

Blocaj farmacologic extensiv și intens al receptorilor (cu doze mari și durată lungă) generează *efecte severe secundare blocajului și efecte de rebound* la sistarea bruscă a unui tratament prelungit.

Blocajul agresiv forțează mecanismele antero- și retrograde, de adaptabilitate disipată a sistemului blocat. Anterograd se manifestă adaptarea printr-o *reglare "up"* (sensibilizarea și externalizarea receptorilor, ca urmare a lipsei de stimulare prin mediatorul endogen, obstrucționat de blocantul farmacologic). Ca urmare, la sistarea bruscă se manifestă efecte de rebound al bolii, grave și posibil fatale (de ex.: ulcer perforat, după tratamentul cu anti-H2).

Medicamentele antagoniști ai receptorilor sunt foarte numeroase. Manipularea lor terapeutică trebuie să respecte principiile unei farmacoterapii științifice și raționale, între care:

- *principiul dozelor minime eficiente pentru fiecare pacient;*
- *principiul dozelor mici, crescute și scăzute gradat.*

Asfel de judecări de valoare pot fi extinse și la mecanismele de acțiune de la nivelul sistemelor enzimice etc.

9.2.2. Posologia sub limita adaptabilității ("tolerabilității") organismului homeostatic ("inteligent")

WALTER CANNON (1929) a introdus noțiunea de *homeostazie* ca fiind "*inteligenta*" și *capacitatea organismului* de a-și păstra stabilitatea, în cele mai diferite situații, prin intervenția mecanismelor fiziologice de adaptabilitate.

Pomind de la definiția dată homeostaziei, de către W. Cannon, am putea introduce în categoria "celor mai diferite situații" și agresiunea unei farmacoterapii neștiințifice – irațională, la care organismul încearcă să se adapteze. Unele dintre efectele adverse ale medicamentelor sunt de fapt consecința încercărilor disperate de adaptare ale organismului (de ex.: toleranța, efectele rebound, sindroamele de sevraj, insuficiența glandulară corticosuprarenală).

Adaptabilitatea fiziologică are limite foarte largi, datorită nenumăratelor *mecanisme de reglare antientropică*, multiplu corelate și integrate, cum sunt:

- mecanismul "circular" (D. Danielopolu, 1921);
- mecanismele biocinetice de *feed - back* (N. Wiener, 1948) și *feed-before* (A. Restian, 1975);
- mecanismul de "macaz" (A. Cristea, 1998)
- mecanismele de cuplare;
- cascadele amplificatoare intracelulare;
- reglările *up și down* (sensibilizarea și desensibilizarea R);
- organizarea, rețelele, redundanța, compensarea, integrarea.

Cu toate aceste mecanisme complexe de adaptabilitate, capacitatea de adaptare a organismului se poate manifesta în anumite limite. Am putea spune, cu alte cuvinte, că *tolerabilitatea ("răbdarea") organismului "inteligent"* are limitele ei, ce nu trebuie depășite.

Așa cum am arătat, depășirea capacității de adaptare homeostazică a organismului, prin agresiune medicamentoasă, declanșază RA grave și uneori fatale. În consecință, posologia trebuie să fie individualizată strict în contextul particular al bolnavului și apoi optimizată pe parcursul tratamentului, printr-un mecanism de *feed-back*, bazat pe rezultatele supravegherii terapeutice. Posologia trebuie astfel calculată de manieră să reechilibreze funcția dereglată și nu să avanseze ea însăși o dereglare în sens opus bolii.

10. MEDICAMENTE CU POSOLOGIE PROGRESIVĂ

Pentru anumite grupe farmacodinamice de medicamente se recomandă o posologie crescută progresiv lent, după un anumit *algorithm*:

- doza inițială este o doză eficientă minimă;
- dozele sunt crescute progresiv, lent (cu o rată și la un interval de timp, stabilite funcție de medicament), până la atingerea dozei eficiente individualizată pentru pacient.

Accest *algorithm* de creștere progresivă a dozelor este impus de următoarele fenomene:

- efectul *primei doze*, de ex.: hTA ortostatică semnificativă, la medicamentele antihipertensive forte (alfa-1 adrenolitice tip prazosin și IEC tip enalapril);
- variabilitatea interindividuală a dozelor minime eficiente la care se instalează eficiența terapeutică clinică; de ex.: dozele de analgezice morfomimetice în cancer și de antiparkinsoniene dopaminergice;
- efectele secundare supărătoare sau/și periculoase, manifestate în general la dozele eficiente peste medii, dar diferit în funcție de bolnav; de ex.: efectele anticolinergice și efectele toxice cardiovasculare, la antidepresivele tipice amine triciclice.

Exemple de medicamente cu posologie crescută progresiv:

- analgezice morfomimetice, în cancer;
- antidepresive amine triciclice;
- antiepileptice (ca acid valproic, carbamazepina);
- antihipertensive alfa-1 adrenolitice (tip prazosin);
- antihipertensive IEC (mai atent la pacienții sub diuretice);
- antiparkinsoniene dopaminergice;
- antireumatismale săruri de aur;
- hormoni (corticosteroidi, levotiroxina);
- preparate pentru desensibilizare.

11. MEDICAMENTE SISTATE PROGRESIV

11.1. TIPURILE DE EFECTE ADVERSE, CE APAR LA SISTAREA BRUSCĂ A FARMACOTERAPIEI

Efectele adverse provocate de unele medicamente la încetarea bruscă a tratamentului sunt consecința intervenției unor mecanisme de adaptare fiziologică la acțiunea medicamentelor, și anume:

- mecanismul de sensibilizare (*up regulation*);
- mecanismul de *feed-back* negativ.

Aceste efecte adverse sunt (vezi și Anexa):

- efectul rebound;
- sindromul de sevraj;
- insuficiența funcțională.

Fenomenul rebound se manifestă la întreruperea bruscă a tratamentului, prin reapariția simptomelor bolii, uneori exacerbate.

Este o manifestare a sensibilizării receptorilor respectivi (*autoreglare "up"*), după un blocaj îndelungat cu medicamente antagoniste, datorită frustrării de mediator chimic specific.

Exemple: ulcerul perforat, la întreruperea bruscă a unui tratament lung, cu antiulceroase de tip antihistaminice H₂ (ca cimetidina și ranitidina); criză severă de angină pectorală, la întreruperea bruscă a tratamentului îndelungat cu beta-adrenolitice.

Sindromul de sevraj se manifestă la întreruperea administrării, prin apariția unor simptome diferite de suferința tratată.

Este o manifestare a sensibilizării unor receptori, dintr-o transmisie sinaptică activatoare, modulată de transmisia în care a activat medicamentul (*heteroreglare "up"*).

Exemple: sindromul de abstenință la morfinomimetice manifestat prin simptomatologie adrenergică și P-ergică, iar la barbiturice manifestat prin simptomatologie glutamat-ergică (excitație până la convulsii).

Insuficiența funcțională glandulară apare când farmacoterapia înlocuiește deprimă indirect funcția unei glande și la întreruperea tratamentului, se manifestă deficiența respectivă glandulară.

Exemplu: Insuficiența corticopurarenală instalată la oprirea bruscă a unui tratament îndelungat cu glucocorticosteroizi, în doze farmacologice (antiinflamatoare, antiastmatice, imunosupresive). Mecanismul apariției insuficienței corticopurarenale constă în următoarele: Concentrațiile mari de glucocorticosteroizi inhibă, printr-un mecanism de feedback negativ, secreția de CRF hipotalamic și ACTH hipofizar. În lipsa hormonului adrenocorticotrop (ACTH), glanda corticopurarenală nu mai este stimulată și se instalează insuficiența corticopurarenală, cu deficit în secreția hormonilor corticopurarenali. Insuficiența corticopurarenală este foarte gravă întrucât sistemul nu are depozite și în absența hormonilor corticopurarenali viața nu este posibilă.

11.2. MEDICAMENTELE CARE NU TREBUIE SISTATE BRUSC

Din punctul de vedere al consecințelor opririi bruște a administrării îndelungate, se disting 3 grupe de medicamente (Dobrescu D., 1981):

a) Medicamente ce declanșează tulburări grave la oprirea bruscă și nu trebuie întrerupte brusc (iar bolnavii trebuie avertizați).

Exemple: amfetamine, anticolinergice centrale, antidepresive, antiepileptice (barbiturice și benzodiazepine), antiparkinsoniene (dopaminergice și anticolinergice), antipsihotice, antihipertensive (clonidina, metildopa), antihistaminice H₂, beta-adrenoliticele, corticosteroizi, morfinomimetice.

b) Medicamente ce pot provoca ocazional tulburări la oprirea bruscă.

Exemple: neuroleptice, tranchilizante (meptobamat, benzodiazepine), hipnotice (barbiturice, cloralhidrat, glutetimida), sedative (Br⁻), simpatomimetice (aplicate local pe mucoasa nazală ca decongestive).

c) Medicamente presupuse a produce tulburări la oprirea bruscă.

Exemple: anticoagulanțele orale, anorexigene, amfetamine.

12. MĂSURI DE OPTIMIZARE A COMPLIANȚEI

Compliance (compliance - engl.; *l'observance* - franc.) este definită ca respectarea strictă a prescripției medicale, de către bolnav și anturajul său.

Compliancea reflectă calitatea relației medic - bolnav - farmacist.

Statisticile arată că 1/3 - 1/2 dintre pacienți nu respectă strict prescripția medicului (Berkov R., Fletcher A.J., 1992).

Consecințele unei complianțe deficitare sunt:

- ineficiența farmacoterapiei;
- efectele nedorite ale *primei doze*;
- recăderea brutală cu reapariția simptomatologiei, la întreruperea prematură;
- RA la întreruperea bruscă a unui tratament de lungă durată: efecte de rebound după medicamentele blocante de receptori; sindrom de sevraj după medicamente ce induc farmacodependență fizică; insuficiența corticopurarenală acută după corticosteroizi sistemici;
- instalarea rezistenței microbiene;
- suferința suplimentară a bolnavului.

Cauzele noncomplianței sunt numeroase, de ordin: psihologic sau/și tehnic. Insuficiența comunicare cu bolnavul și instruirea incompletă privind tratamentul său reprezintă principalele cauze de non-complianță.

Exemple:

- Disparația simptomelor bolii antrenează curent oprirea prematură a tratamentului, cu consecințe negative, ca recăderile sau rezistența microbiană; de ex.: un bolnav de angină poate înceta prematur tratamentul, cu o beta-lactamină, după 48 ore, deoarece a dispărut disflaia, bolnavul nefiind informat asupra consecințelor;
- Apariția unor efecte neplăcute pentru bolnav determină oprirea tratamentului, fără consultarea medicului pentru înlocuire sau acceptare;
- Schemele terapeutice foarte complexe și complicate sunt greu de respectat (intervale foarte scurte între administrări, multe nopți, foarte multe medicamente paralele) și antrenează variații ale posologiei în plus sau minus;
- Formele farmaceutice inadecvate pentru bolnavul respectiv atrag lipsa complianței (de ex: supozitoare de mai multe ori pe zi, la adultul în activitate etc.);
- Gustul rău, aspectul neobișnuit pot genera noncomplianță.

Măsuri pentru optimizarea complianței:

- relație deschisă, de încredere, pacient - medic și pacient - farmacist;
- prescrierea unui tratament bine individualizat și adecvat contextului social al pacientului;
- acordarea de către medic a timpului necesar pentru informarea pacientului asupra bolii sale, scopului și obiectivelor terapeutice, precum și asupra datelor importante referitoare la medicația prescrisă (modul de administrare, RA ce pot să apară și trebuie semnalate imediat etc.);
- informarea asupra vizitei următoare (dată, scop etc.);
- acordarea de către farmacist a timpului necesar pentru consilierea privind medicamentele prescrise pe rețetă;
- acordarea de către farmacist a timpului necesar pentru ghidarea automedicației pacientului cu produse OTC sau pentru consilierea medicației cu produse OTC recomandată de farmacist pe baza unei consultații minimale acordate bolnavului la cerere;

Mijloace pentru optimizarea complianței:

(Ghid OMS, 1994)

- prospectul medicamentului;
- materiale documentare ilustrate pentru medicament sau/și pentru modul de administrare corect al formei farmaceutice (broșură, pliant etc.);
- calendar zilnic și săptămânal al prizei de medicament sau medicamente (schemă, tabel etc.);

- cutie de dozaj (cu compartimente pentru 3-4 timpi ai zilei și pentru 7 zile ale săptămânii) cu reumplere săptămânală.
- Noncompliance* este adesea suspectată, dar este dificil de dovedit.
- Parametrii de evidențiere a noncompliancei (vezi în continuare, la punctul: Supravegherea noncompliancei).

13. SUPRAVEGHEREA TERAPEUTICĂ ȘI OPTIMIZAREA FARMACOTERAPIEI

Optimizarea farmacoterapiei, pe baza supravegherii terapeutice a eficienței farmacoterapiei inițiate, constituie un mecanism de feed-back (retrocontrol), absolut necesar pentru o farmacoterapie individualizată eficientă și sigură.

Etapale optimizării farmacoterapiei, prin mecanismul de feed-back al supravegherii terapeutice sunt:

a) *Inițierea farmacoterapiei:*

- stabilirea schemei farmacoterapice și farmacografice, adaptată la bolnav, funcție de particularitățile acestuia (parametri biometrici, stări fiziologice particulare, insuficiențe ale căilor de epurare, polipatologie, medicamente asociate etc.);
- prescrierea corectă;
- instruirea pacientului;
- distribuirea și administrarea medicamentelor;

b) *Supravegherea terapeutică:*

- supravegherea compliancei;
- supravegherea tolerabilității și eventualelor reacții adverse;
- supravegherea eficienței tratamentului, comună (pentru toți pacienții) și particulară (pentru situațiile speciale);

c) *Optimizarea farmacoterapiei:*

- interpretarea rezultatelor supravegherii;
- corectarea schemei farmacoterapice și farmacografice;
- distribuirea și administrarea farmacoterapiei optimizate.

13.1. PARTICULARITĂȚILE SUPRAVEGHERII TERAPEUTICE

Sunt raportate la două elemente fundamentale:

- medicamentul;
- bolnavul.

13.1.1. Particularitățile supravegherii, funcție de medicament

Sunt stabilite funcție de următoarele categorii de medicamente:

- medicamente cu marjă terapeutică mică;
- asocieri de medicamente.

13.1.1.1. Medicamente cu marjă terapeutică mică

Sunt medicamentele cu diferență mică între concentrațiile plasmatice eficiente și toxice.

Acestea sunt:

- antiepileptice (carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, valproat de sodiu);
- antiaritmice (lidocaină, chinidină, procainamidă);
- anticoagulante cumarinice (warfarină);
- antiastmatice (teofilină);
- aminoglicozide (gentamicină, kanamicină, tobramicină, vancomicină);
- cardiotonice (digoxină, digoxină);
- timoregulatori (litu).

Supravegherea terapeutică, în cazul acestor medicamente cu marjă de securitate terapeutică mică, necesită monitorizarea terapeutică a unor parametri cantitativi: clinici, biochimici sau farmacocinetici.

13.1.1.2. Asocieri de medicamente

În cazul asocierilor de medicamente, supravegherea terapeutică trebuie să vizeze și supravegherea efectelor posibilelor interacțiuni.

Exemplu: La asocierea rifampicină - izoniazidă (asociere relativ indispensabilă într-un tratament antituberculos, deși rifampicina potențează riscul de hepatotoxicitate ale izoniazidei) trebuie întreprinsă o supraveghere regulată a funcției hepatice.

13.1.2. Particularitățile supravegherii, funcție de bolnav

Particularitățile sunt stabilite funcție de următoarele categorii de bolnavi:

- bolnavi "cu riscuri";
- bolnavi cu polipatologie.

13.1.2.1. Bolnavi "cu riscuri"

Bolnavi "cu riscuri" sunt considerați:

- bolnavii particular fragili, din considerente fiziopatologice;
- bolnavii la care posologia standard nu este corespunzătoare, datorită unor particularități farmacocinetice, determinate genetic sau dobândite.

Bolnavii "cu riscuri" fac parte din următoarele categorii:

- prematuri, nou-născuți și sugari;
- vârstnici;
- gravide;
- insuficienții renali și hepatici;
- bolnavi cu enzimopatii sau boli ale receptorilor (genetice sau autoimune);
- imunodepresivi.

La acești bolnavi *cu risc*, nu există posologie standard, deoarece modificările farmacocinetice sunt foarte variabile și adesea imprevizibile.

Supravegherea terapeutică a bolnavilor *cu riscuri* reclamă monitorizarea unor parametri evaluați cantitativ: clinici, biochimici sau farmacocinetici.

În cazul în care se administrează medicamente cu marjă terapeutică îngustă, la bolnavii *cu riscuri*, monitorizarea trebuie să fie deosebit de riguroasă și fundamentată pe criteriul farmacocinetic, prin dozarea concentrațiilor medicamentului în plasmă (sau în alte lichide biologice: salivă, LCR).

La bolnavii imunodeprimați trebuie supravegheată funcția sistemului imunitar, mai ales în cazul unei terapii cu medicamente ce au efect imunodepresiv (terapeutic sau advers).

13.1.2.2. Bolnavi cu polipatologie

Bolnavii cu polipatologie și în consecință cu polimedicatie se află frecvent în categoria vârstnicilor.

În cazul bolnavilor cu polipatologie și polimedicatie trebuie depistată automedicația neghidată, ce include frecvent: analgezice, acid acetilsalicilic, antireumatice, diuretice, laxative etc.

Supravegherea terapiei trebuie să prevadă eventualele efecte adverse datorate interacțiunilor medicației prescrise de medic cu automedicația.

Exemplu: Supravegherea atentă a toxicității glicozizilor cardiotonici (EKG, puls) potențată datorită hipokaliemiei indusă de o automedicație cu diuretice hipokaliemiante (hidroclorotiazid, clortalidon, furosemid, acid etacrinic) sau cu laxative antrachinonice.

13.2. TIPURILE SUPRAVEGHERII TERAPEUTICE

Tipurile supravegherii terapeutice sunt (Sado P.A., 1990):

- supravegherea comună (obișnuită);
- supravegherea particulară (specială) sau monitorizarea terapeutică.

13.2.1. Supravegherea comună (obișnuită)

Se efectuează pentru toate medicamentele și toți pacienții spitalizați sau în ambulatoriu.

Are patru obiective:

- supravegherea complianței;
- supravegherea eficacității tratamentului;
- supravegherea tolerabilității;
- supravegherea reacțiilor adverse (RA).

Indicatorii noncomplianței pot fi:

- ineficiența tratamentului, fără o altă cauză probabilă;
- inadecvarea dintre medicamentele ce trebuie reînnoite conform prescripției și cele care sunt solicitate de bolnav personalului medical sau în farmacie;
- dozajul sanguin al medicamentului.

Dozajul sanguin al medicamentului este cel mai sigur indicator. Dozajul sanguin al medicamentului poate dovedi cert o oprire prelungită a unui tratament,

în cazul medicamentelor cu timp de înjumătățire (T_{1/2}) lung, dacă concentrația plasmatică dozată la pacient este sub concentrația efecace în starea de echilibru (C_{ss}). Este cazul de *ex.* al antiepilepticelor, antidepresivelor triciclice etc.

13.2.2. Supravegherea particulară (specială) (Monitorizarea terapeutică)

Este instituită pentru următoarele situații speciale:

- medicamente cu marjă terapeutică îngustă;
- bolnavi *cu riscuri*.

Necesită supravegherea eficacității pe baza unor parametri riguros cuantificabili:

- clinici (ca tensiunea arterială);
- biochimici (glicemie, uricemie, timp de protrombină etc.);
- farmacocinetici (concentrația plasmatică a medicamentului).

Criteriul clinic

Este preferabil celorlalte criterii și utilizat preferențial, dacă există un parametru clinic cantitativ pentru evaluarea evoluției bolii respective.

Criteriul farmacocinetic

Se utilizează numai când nu există, pentru boala respectivă, parametri cantitativi, clinici sau biochimici, predictivi pentru evoluția bolii.

Metodologia monitorizării farmacoterapiei pe baza criteriului farmacocinetic este prezentată în vol.II.

Parametri monitorizați pentru unele dintre medicamentele frecvent supuse unei supravegheri speciale sunt prezentați în tabelul următor.

TABELUL 13.1

Supravegherea particulară. Parametri monitorizați

Medicamente (exemple)	Parametri monitorizați
Antiepileptice - carbamazepină	- Nivele plasmatic Funcția renală Nr. eritrocite
- fenitoină	- Nivele plasmatic Nr. eritrocite R.A.: ataxie, nistagmus
- fenobarbital	- Nivele plasmatic
Antiaistmatice - teofilină	- Nivele plasmatic

TABELUL 13.1 (continuare)

Medicamente (exemple)	Parametri monitorizați
Antiaritmice - chinidină - lidocaină	- EKG, continuu la administrarea i.v. Toxicitate cardiacă: QRS > 50% sau QRS > 0,14 sec. Presiune sanguină - Nivele plasmatic EKG, presiune sanguină R.A.: nivel SNC
Aminoglicozide - gentamicină - tobramicină - vancomicină	- Nivele plasmatic (nivele reziduale) Funcția renală (Clearance creatinină) Funcția auditivă (audiogramă, vertij) <i>Observație:</i> La obezi posologia se raportează la greutatea ideală
Cardiotonice - digitoxină - digoxină	- Nivele plasmatic Puls și EKG Electroliti: Ca^{2+} , K^{+} Funcția hepatică - Nivele plasmatic Puls și EKG Electroliti: Ca^{2+} , K^{+} Funcția renală
Timoregulate litru carbonat	- Nivele serice

14. ROLUL FARMACOTERAPIEI BAZATE PE EVIDENȚE

Datele și ghidurile de medicină și farmacoterapie bazată pe evidențe (evidence based medicine) trebuie să fie cunoscute la zi, de către medic și farmacist.

Ca rezultat al studiilor extinse la nivel populațional, în faza a IV, postmarketing, de cercetare a medicamentelor, farmacoterapia bazată pe evidențe are rolul de a verifica, de a infirma și de a completa unele dintre datele de farmacoterapie rezultate din cercetarea în fazele II și III, premarketing.

Ghidurile de farmacoterapie bazată pe evidențe sunt rezultatul metaanalizei statistice a unui număr ridicat de studii.

Rolul medicului practician este de a individualiza aceste ghiduri, în cazul fiecărui pacient.

CAPITOLUL III

PRINCIPII GENERALE PRIVIND PRESCRIȚIA FARMACOTERAPEUTICĂ

Ioana Laura Turculeț

1. **Prescripția medicală – 76**
 - 1.1. Definiție – 76
 - 1.2. Componentele prescripției medicale – 76
 - 1.2.1. Superscripția – 76
 - 1.2.2. Inscriptia – 76
 - 1.2.3. Invocația – 77
 - 1.2.4. Prescripția – 77
 - 1.2.5. Instrucția – 77
 - 1.2.6. Subscripția – 78
 - 1.2.7. Adnotația – 78
 - 1.3. Reguli de completare a prescripției farmacoterapeutice – 79
 - 1.3.1. Reguli generale – 79
 - 1.3.2. Reguli privind denumirea medicamentului și cantitatea de medicament (unitățile de măsură) – 79
2. **Erori în prescrierea medicamentelor – 81**
 - 2.1. Lizibilitatea – 81
 - 2.2. Neclarități în exprimare – 81
 - 2.3. Abrevieri – 82
 - 2.4. Unități de măsură – 82
3. **Prescrierea medicamentelor cu regim special (stupefiante, toxice) – 82**
4. **Compliance – 82**
 - 4.1. Îmbunătățirea compliancei la tratament – 83
 - 4.1.1. Relația pacient-medic/farmacist – 84
 - 4.1.2. Pacientul – 84
 - 4.1.3. Tratamentul – 84

1. PRESCRIPTIA MEDICALĂ

1.1. DEFINIȚIE

Prescripția medicală, numită și rețetă sau "ordonanța" medicală, este recomandarea scrisă a medicului către farmacist și conține informații privind tratamentul (medicamente, regimuri igienico-dietetice, procedee balneofizioterapeutice, recomandări psihoterapeutice, articole tehnicomedicale etc) ce trebuie administrat bolnavului.

Prescripția medicală reprezintă mijlocul de comunicare între medicul care a scris rețeta și farmacistul care va prepara sau elibera medicamentele notate și îl va consilia pe bolnav privind modul de administrare, condițiile de păstrare a medicamentului.

Rețeta constituie un act medical, dar reprezintă și un document medico-legal, cu valoare în justiție. Pentru substanțele cu regim special (stupefianțe, toxice) reprezintă și actul legal de justificare și contabilizare a acestora în farmacie.

Prescripția medicală se scrie pe formulare tipizate și trebuie să îndeplinească anumite condiții de formă, în conformitate cu legislația în vigoare:

- se scrie cu cerneală sau pastă de pix;
- nu se admit prescurtări, cu excepția celor admise în farmacopee;
- nu se admit ștersături, modificări de doze, corecturi;
- trebuie să fie datată, semnată, inclusiv cu ștampila unității sanitare emittente.

1.2. COMPONENTELE PRESCRIPTIEI MEDICALE

Părțile componente ale prescripției medicale sunt:

Superscripția
Inscripția
Invocația
Prescripția
Instrucția
Subscripția
Adnotația

1.2.1. Superscripția (lat. super = deasupra, scriptio = scriere)

Este antetul tipărit, situat în partea superioară. Conține date despre unitatea sanitară emittentă, localitatea, tipul rețetei (gratuită sau nu).

1.2.2. Inscripția (lat. inscriptio = înscriere)

Este partea principală a rețetei. Conține:

- date despre pacient, necesare farmacistului pentru calcularea dozelor terapeutice maxime permise (atunci când este cazul) și identificării pacientului pentru a putea avea o evidență a acestora;
- numărul fișei de consultație sau a foii de observație;
- diagnosticul cât mai complet al bolnavului.

1.2.3. Invocația

Conține abrevierea **Rp/** de la cuvântul latin „*recipe*” = primește, reprezintă adresarea medicului către farmacist.

1.2.4. Prescripția

Reprezintă partea rețetei care conține medicamentul/medicamentele prescris(e) de medic și care trebuie eliberat(e) de farmacist. Medicamentele prescrise pot fi preparate industriale (comerciale), oficinale sau magistrale.

Reguli privind scrierea medicamentelor:

- a) preparate comerciale:
 - denumirea generică sau comercială, forma farmaceutică, cantitatea pe unitatea de formă farmaceutică (atunci când există dozașe diferite pentru aceeași formă farmaceutică);
 - cantitatea de unități de formă farmaceutică; (toate pe un singur rând).

Exemplu:

Enalapril compr. a 5 mg XX compr.

- b) preparate oficinale: denumirea oficială și cantitatea;

Exemplu: Soluție alcoolică de camfor 10% 100 g

- c) preparate magistrale: denumirea substanțelor active din preparat și cu cantitățile corespunzătoare.

Exemplu: Oxid de zinc 10 g
Talc 10 g
Lanolină 10 g
Vaselină 10 g
Anestezină 0,1 g

1.2.5. Instrucția

Partea rețetei care conține recomandări ale medicului către farmacist privind forma farmaceutică, cantitatea de medicament, modul de eliberare (pentru preparate sterile), precum și informații către pacient. Farmacistul are obligația de a nota pe ambalajul preparatului modul de administrare recomandat pe prescripție.

Începe cu prescurtarea D.s. = “*detur signetur*” (dă și semnează), care se adresează farmacistului

Urmează calea de administrare, cantitatea ce trebuie luată o dată și intervalul dintre administrările consecutive, modul de administrare, cantitatea maximă admisă pe zi, durata totală a tratamentului.

Se folosesc abrevieri de termeni latini, acceptate în farmacopecie, pentru uzul farmacistului:

M.f. sol. = *misce fiat solutio* = amestecă și fă soluție
 M.f. susp. = *misce fiat suspensio* = amestecă și fă suspensie
 M.f. supp. = *misce fiat suppositoria* = amestecă și fă supozitor
 M.f. pulv. = *misce fiat pulvis* = amestecă și fă pulbere etc.
 D.t.d = *datur tales doses* = dă asemenea doze = *f.as* = faci asemenea
 D.s.s.ven. = detur sub signo veneni = dă cu eticheta „otrăvă”
 aă = ana partes aequales = din fiecare în părți egale
 q.s. = quantum satis = cât este necesar

Pentru forma farmaceutică, calea de administrare și cantități sunt permise următoarele abrevieri:

cp, cps, tb, dj, sup, sol, susp,
 p.o., inj (im, iv, sc)
 g, mg, ml.

Pentru a evita confuziile, în informațiile către pacient, nu se recomandă folosirea prescurtărilor.

1.2.6. Subscripția

Este ultima parte a prescripției completată de medic. Conține:

- semnătura și parafa medicului;
- data și ștampila unității emitente.

Data este obligatoriu a fi completată, deoarece poate ajuta farmacistul de a identifica unele erori. De **exemplu**:

- un pacient care se prezintă la farmacie cu o prescripție cu un analgezic morfomimetic recomandat pentru o durere acută datată cu câteva săptămâni înainte poate să nu mai beneficieze de acest tratament;
- pentru medicamentele care se prescriu pe rețete cu valabilitate limitată (**ex.** fenofibrat - 6 luni), după depășirea acestui termen este necesară o nouă prescripție din partea medicului pentru continuarea tratamentului.

1.2.7. Adnotația (adscriptia) (lat. ad scribo = a înscrie)

Ultima parte a rețetei și este completată de farmacist. Conține:

- data eliberării;
- ștampila farmaciei;
- numărul de înregistrare a rețetei;
- pretul;
- modificări ale dozei de substanță activă (în cazul în care DM/1 sau DM/24 ore a fost depășită de către medic);
- modificări ale cantităților de adjuvanți, impuse de tehnologia de preparare în cazul preparatelor magistrale.

1.3. REGULI DE COMPLETARE A PRESCRIPTIEI FARMACOTERAPEUTICE

1.3.1. Reguli generale

- Retetele trebuie scrise lizibil pe formulare speciale (în cazul substanțelor stupeficante, pe formulare cu timbru sec), cu cerneală sau pix.
- Nu se admit ștersături pe rețete.
- Data este obligatoriu a fi trecută pe rețetă. În general medicamentele sunt prescrise pe rețete care se rețin în farmacie în momentul eliberării (P-RF) sau care sunt valabile un timp limitat (6 luni – P-6L).
- Este obligatoriu ca rețeta să conțină ștampila unității emitente, parafa și semnătura medicului care a eliberat-o.
- Nu se admit prescurtări ale denumirii medicamentelor prescrise.
- Forma farmaceutică și concentrația trebuie menționate obligatoriu, chiar dacă se presupune că există numai o formă farmaceutică și o concentrație pentru acel produs.

1.3.2. Reguli privind denumirea medicamentului și cantitatea de medicament (unitățile de măsură)

Medicamentele care pot fi prescrise pe rețetă pot fi clasificate în trei mari grupe: magistrale, oficinale, comerciale.

Denumirea substanțelor se scrie citeț, în limba latină sau română.

Pentru scrierea cantităților se folosesc în general unități de măsură precise:

- pentru măsurarea greutatei – g (grame), mg (miligrame), μ g (micrograme);
- pentru măsurarea volumelor – ml (mililitri), μ l (microlitri);
- pentru măsurarea concentrațiilor: g % (cantitatea în grame conținută în 100 g de produs final).

Pentru ușurarea măsurării cantităților, de către pacient, sunt acceptate și unități de măsură aproximative:

- pentru soluții apoase (densitate = 1) :

1 lingură = 15 ml (g)
 1 linguriță = 5 ml (g)

- pentru siropul simplu (densitate=1,32):

1 lingură = 20 g
 1 linguriță = 6,6g

- pentru soluții uleioase:

1 lingură = 13,5 g
 1 linguriță = 4,5 g

- pentru pulberi:

1 linguriță cu vârful = 2,5-5 g
 1 linguriță rasă = 1,5-2,5 g

Pentru pulberi însă, cantitățile pot varia foarte mult în funcție de densitatea pulberii.

Pentru medicamentele prescrise în picături trebuie cunoscut numărul de picături conținut într-un gram de lichid, număr care variază cu natura lichidului (vâscozitate, greutate specifică), temperatură, dimensiunile orificiului picurătorului.

De exemplu: 1 ml apă = 1 g apă = 20 pic. (pipetă) sau 12 pic. (perfuzoare);
1 ml alcool diluat = 50 picături;
1 g alcool diluat = 56 picături.

1.3.2.1. Medicamente magistrale

Medicamentele *magistrale* sunt cele care sunt concepute de medic și care se prepară în farmacie, la cerere, conform prescripției. Substanțele medicamentoase sunt notate cu denumirile oficinale, din farmacopee, urmate în același rând de cantitatea în grame recomandată, notată cu cifre arabe.

Exemplu: Magnesii sulfas 15 g
Când cantitatea necesară este subunitară se folosește sistemul zecimal de scriere a cantității.

Exemplu: Mentholi 0,20 g

Prescrierea unui lichid în picături se notează cu cifre romane.

Exemplu: Aurantii aetherolei V gttae

Numărul de bucăți dintr-o formă farmaceutică se notează cu cifre romane.

Exemplu: supozitoare X bucăți

Atunci când preparatul conține mai multe substanțe, acestea se scriu una sub cealaltă și în dreptul fiecăreia se scrie cantitatea exprimată în grame. Atunci când două sau mai multe substanțe se prescriu în aceeași cantitate se scrie cantitatea numai în dreptul ultimului component, precedată de abrevierea *aa*.

Exemplu: Papaverini hydrochloridum 0,80 g
Extractii Belladonnae
Phenobarbitali aa 0,20 g
Excipienti q.s.

În cazul substanțelor toxice sau stupefiante este necesară scrierea cantităților în cifre și în litere în paranteză.

Exemplu: Atropini sulfatis 000,4 g (patru miligrame)

1.3.2.2. Medicamente oficinale

Medicamentele *oficinale (galenice)* sunt preparate cu o compoziție bine definită, menționată în farmacopee și pot fi utilizate ca atare sau folosiți în preparate magistrale. Ele se prepară în farmacie, unde se găsesc în anumite cantități, pentru a putea fi eliberate.

Pe prescripție preparatele oficinale se scriu folosind denumirea oficială (din farmacopee), urmată de cantitatea dorită, fără a fi necesară precizarea compoziției produsului, care există în farmacopee.

Exemplu: Solutio iodi spiritiosa 100 ml

1.3.2.3. Medicamente comerciale

Medicamentele *comerciale (industriale, tipizate)* sunt preparate în industrie și livrate în farmacii pentru a fi eliberate. Acestea sunt scrise pe rețetă cu numele dat de producător (nume comercial, înregistrat, depus) urmat de forma farmaceutică (deoarece acestea se pot găsi sub mai multe forme farmaceutice), concentrația și cantitatea dorite.

Exemplu: Metoprololum cp. 50 mg
XXX cp.

Sau

Retarpen pulb. inj. 600 000 u.i.
IV flacoane

Se recomandă folosirea numelui generic (DCI) al medicamentului, facilitând astfel educația, informația și posibilitatea pacientului de a opta pentru un produs comercial convenabil la preț. Dacă există un motiv particular pentru care medicul dorește ca pacientul să urmeze tratamentul cu un anumit produs comercial, acesta poate adăuga pe prescripție denumirea comercială și expresii de genul „*eliberați conform prescripției*” sau „*nu substituiți*”.

2. ERORI ÎN PRESCRIEREA MEDICAMENTELOR

O parte din erorile de tratament se datorează erorilor de scriere sau interpretare a prescripției medicale. În SUA, Bates și asociații (1995) au demonstrat într-un studiu al reacțiilor adverse că 49% din erori apar încă de la nivelul prescripției medicale. Aceste erori se referă la: lizibilitatea rețetei, neclaritățile de exprimare, abrevierile folosite, unitățile de măsură utilizate.

2.1. LIZIBILITATEA

O rețetă scrisă necitit sau greu descriptibil poate conduce, în afară de punerea în pericol a sănătății și vieții pacientului, la irrosirea de timp și energie necesare descifrării scrisului sau a numelui medicului, în vederea contactării acestuia pentru a clarifica problema.

Frecvent poate să apară confuzia denumirii medicamentului (există multe denumiri asemănătoare; de *ex.*: propifenazonă – analgezic-antipiretic cu propafenonă – antiaritmie). O soluție pentru evitarea acestui tip de eroare o poate reprezenta imprimarea rețetelor (scriere în format electronic), sau folosirea de formulare preîmpărite. La acestea din urmă însă, poate apare un alt tip de eroare, prin ușurința bifării greșite a casetelor preîmpărite.

2.2. NECLARITĂȚI ÎN EXPRIMARE

Atunci când rețeta este lizibilă, pot să apară erori datorită exprimării neclare sau a informațiilor incomplete.

Exemple:

- la scrierea modului de administrare se preferă a se scrie clar: amoxicilină 250 mg 1 cps la 8 ore, în loc de amoxicilină 250 mg 1x3/zi sau 750 mg în 3 prize/zi.
- informații incomplete: nu se precizează concentrația recomandată, timpul optim al administrării raportat la ingestia de alimente sau la bioritm etc.

Exemple:

Fenofibrat 1 cp pe zi, în loc de Fenofibrat 160 mg 1 cp pe zi, în timpul mesei

2.3. ABREVIERI

Multe dintre abrevierile folosite provin din limba latină și sunt acceptate pentru a fi utilizate. Totuși, folosirea lor, mai ales în instrucție, care se adresează în mare parte pacientului poate duce la erori de citire a rețetei.

Abrevieri ce pot duce la erori de citire pot fi: mg în loc de μ g sau mcg, 1 în loc de „f” („pe”).

Exemplu: „Levotiroxină 100 mcg” se poate citi Levotiroxină 100 mg

2.4. UNITĂȚI DE MĂSURĂ

Rețetele trebuie să fie scrise folosind sistemul metric de măsură. Pentru evitarea confuziilor se preferă folosirea cifrelor arabe în locul celor romane. În cazul decimalelor trebuie folosită în cazul numerelor subunitate cifra „0” înaintea virgulei (de ex.: 0,25 g și nu ,25), iar în cazul numerelor întregi nu se folosesc virgule (de ex.: 25 mg și nu 25,0 mg).

3. PRESCRIEREA MEDICAMENTELOR CU REGIM SPECIAL (STUPEFIANTE, TOXICE)

Prescrierea, prepararea și eliberarea medicamentelor toxice și stupefiante se face în conformitate cu legislația în vigoare și anume:

- DECRET Nr. 466 din 28 decembrie 1979, privind regimul produselor și substanțelor toxice, emitenț: Consiliul de Stat, apărut în Buletinul oficial nr. 2 din 3 ianuarie 1980.

4. COMPLIANȚA

Este recunoscut faptul că pacientul este ultima și cea mai importantă verigă în obținerea succesului terapeutic. Chiar dacă prescripția este foarte corectă, atât din punct de vedere al conținutului cât și al formei, tratamentul este inefficient dacă complianța pacientului nu este satisfăcătoare. Noncomplianța poate apare ca urmare:

a erorilor accidentale sau intenționate (în dozarea sau schema de tratament), a abuzului sau omiterii administrării medicamentelor prescrise, a opririi premature a tratamentului sau a omiterii obținerii unei noi prescripții. Noncomplianța duce, în cel mai bun caz la păstrarea condiției patologice a pacientului sau, mai rău, la agravarea stării de sănătate, ceea ce se traduce în final în creșterea cheltuielilor/pacient sau chiar la decesul acestuia. De aceea îmbunătățirea complianței la tratament constituie un obiectiv important în domeniul sănătății.

4.1. ÎMBUNĂȚĂȚIREA COMPLIANȚEI LA TRATAMENT

Sugestii în vederea îmbunătățirii complianței cuprind:

- O comunicare adecvată medic-pacient sau farmacist-pacient;
- Dezvoltarea unei relații de colaborare medic-farmacisit;
- Adaptarea tratamentului la condiția socio-economică a pacientului;
- Dezvoltarea unei „rutini” în administrarea tratamentului;

Exemplu: „înainte de mese” sau „după mese”, în funcție de medicament, dacă pacientul mănâncă de trei ori pe zi și sunt necesare 3 doze pe zi;

- înținerea unor jurnale de tratament de către pacient;

- Scrierea cât mai completă și corectă a rețetei, în special a instrucției (calea de administrare, cantitatea ce trebuie luată o dată și intervalul dintre administrările consecutive, modul de administrare, cantitatea maximă admisă pe zi, durata totală a tratamentului);

Exemple:

- la prescrierea IEC: forma activă (captopril) să se menționeze necesitatea administrării „pe stomacul gol”; forma de ester (enalapril etc.) nu este necesară această mențiune, deoarece absorbția formelor de esteri nu este diminuată de prezența alimentelor;
- la prescrierea chinazolinelor antihipertensive (prazosin etc.) să se menționeze necesitatea rămânării în clinostatism 30 de minute după administrarea primei doze, pentru evitarea efectului „primei doze” ce constă în instalarea hipotensiunii ortostatice marcate;
- la prescrierea bisfosfonatilor să se menționeze administrarea a jeun, cu cel puțin 30 de minute înainte de ingerarea de alimente sau lichide (cu excepția apei de la robinet), pentru evitarea efectelor de iritație esofagiană și gastrică; de asemenea să se menționeze păstrarea poziției verticale cel puțin 30 de minute după administrare, în scopul menționat mai sus;
- la prescrierea antihelminticelor menționarea a se administra dimineața, cu 30 de minute înainte de micul dejun, pentru atingerea eficacității maxime a antihelminticului;
- la prescrierea pe aceeași prescripție a unei fluorochinolone, (ciprofloxacină) sau a unei tetraciline cu un antiacid cu Ca^{2+} sau Mg^{2+} să se menționeze administrarea la un interval de timp de minim 1 oră unul față de celălalt, pentru a evita formarea complexelor inabsorbabili.

4.1.1. Relația pacient-medic/farmacist

Dezvoltarea unei relații apropiate, bazate pe încredere și o bună comunicare între medic și pacient, precum și între farmacist și pacient, are un rol semnificativ asupra complianței pacientului la terapia recomandată. Atunci când medicul prescrie tratamentul pacientului este recomandat ca acesta să țină cont și de obiceiurile și activitatea cotidiană a pacientului și să discute alternativele terapeutice cu acesta. Rareori există o opțiune unică de tratament pentru o anumită patologie și este bine să se aleagă schema de tratament mai ușor de urmat de către pacient, în loc de cea „ideală”, dar la care probabilitatea aderării pacientului este redusă (Meichenbaum și Tuk, 1987).

Pacientul cu mare probabilitate de a întrerupe tratamentul din cauza unor efecte secundare supărătoare trebuie corect informat asupra particularităților acestora, asupra modalităților de monitorizare a lor, precum și a raportului beneficiu/risc.

4.1.2. Pacientul

Încrederea pacientului în eficiența tratamentului recomandat are de asemenea un rol important în obținerea unei complianțe satisfăcătoare. La baza acesteia stă o foarte bună comunicare pacient-prescriptor/farmacist.

Nu s-a demonstrat până în prezent o legătură concretă între complianță și caracteristicile pacienților (sex, inteligență, educație, statut social sau financiar). Importanță este instruirea adecvată a pacienților pentru a cunoaște administrarea corectă a tratamentului. Farmacistul are responsabilitatea legală și profesională de a consilia corespunzător pacientul, atunci când fi eliberează medicamentul. Deoarece farmacistul intră în contact cu pacientul mai des decât medicul, acesta poate descoperi mai frecvent probleme ce pot duce la noncomplianță și informa medicul în acest sens.

Cel mai adesea apar probleme în urmarea tratamentului la persoanele vârstnice, datorită uitării mai frecvente de a lua tratamentul, posibilității apariției mai des a reacțiilor adverse, lipsei posibilităților financiare, a mobilității sau a dexterității, funcțiilor senzoriale reduse, polipatologiei, polimedicatiei (prescripție sau automedicatie).

4.1.3. Tratamentul

Factorii legați de tratament care pot duce la scăderea complianței sunt:

- tratament complex și de lungă durată;
- frecvența mare a administrării prizelor;
- unele efecte secundare ale medicamentului, greu de suportat pentru pacient (de ex. sedare, confuzie, greață, vomă, tuse etc.);
- costul mare al tratamentului (acest factor nu influențează obligatoriu; nu s-a demonstrat o corelație directă cost ridicat-complianță; uneori chiar și atunci când tratamentul este gratuit complianța poate fi nesatisfăcătoare).

CAPITOLUL IV

ANALIZA ȘTIINȚIFICĂ A PRESCRIȚIEI FARMACOTERAPEUTICE

Aurelia Nicoleta Cristea

1. **Erori de prescripție**
 - 1.1. Statistici
 - 1.2. Tipuri de erori
 - 1.3. Cauzele erorilor
 - 1.4. Soluții
2. **Obiectivele analizei științifice a prescripției**
 - 2.1. Analiza prealabilă
 - 2.1.1. Analiza formală
 - 2.1.2. Citirea prealabilă
 - 2.1.3. Contextul prescripției
 - 2.2. Controlul coerenței farmacoterapiei
 - 2.3. Controlul posologiei
 - 2.4. Cercetarea respectării precauțiilor și contraindicațiilor
 - 2.4.1. Precauții funcție de contextul fiziologic particular
 - 2.4.2. Precauții funcție de contextul patologic (boli asociate, polipatologie)
 - 2.4.3. Precauții funcție de contextul farmacoterapeutic
 - 2.5. Cercetarea interacțiunilor medicamentoase
3. **Finalitatea analizei științifice a prescripției**

Analiza științifică a prescripției medicale (rețetei, ordonanței), înainte de eliberarea medicamentelor, reprezintă o etapă de bază în activitatea de asistență farmaceutică și are ca scop final avizul farmaceutic și consilierea pacientului: științifică, adecvată, rațională și sigură.

Obiectivele urmărite pe parcursul analizei științifice a rețetei sunt axate pe două direcții de analiză majore:

A. Controlul unor posibile erori de prescripție, raportat la bolnavul în cauză;
B. Obiectivarea modului de administrare a medicației, corect, adecvat și sigur, pentru pacient, precum și a reacțiilor adverse previzibile de raportat imediat.

Obiectivul A va fi dezvoltat în acest capitol. Acest obiectiv este realist, având în vedere statisticile efectuate în țările dezvoltate, statistici ce reflectă o multitudine de erori de prescripție (vezi punctul 1). Obiectivul A poate să antreneze necesitatea apelării de către farmacist a medicului prescriptor, în interesul bolnavului, după care poate fi acordat avizul farmaceutic privind prescripția.

Pentru facilitarea recunoașterii erorilor de prescripție medicală, în practica de asistență farmaceutică, primul punct din acest capitol este rezervat cunoașterii tipurilor de erori întâlnite în practică.

Obiectivul A cuprinde o serie de analize științifice:

- depistarea eventualelor erori de prescripție, privind coerența tratamentului și posologia;
- evidențierea respectării precauțiilor și contraindicațiilor, în contextul fiziologic, patologic și farmacoterapeutic al pacientului;
- relevarea eventualelor interacțiuni medicamentoase, pe aceeași rețetă sau pe prescripții paralele.

Obiectivul B va fi dezvoltat în capitolul următor: Informarea și consilierea pacientului asupra farmacoterapiei prescrise pe rețetă.

1. ERORI DE PRESCRIPȚIE

Definiții ale erorilor:

Eroare este eșecul realizării unei acțiuni ce a fost planificată, precum și utilizarea unui plan de acțiune greșit pentru atingerea unui obiectiv. (Institute of Medicine, cit. Schaad N., 2001).

Eroare este o omisiune care potențial are consecințe negative pentru pacient, dacă această faptă este judecată astfel de către specialiști experimentați, independent de consecințele observate efectiv la pacient (WU, cit. Schaad N. 2001).

1.1. STATISTICI

- Studii statistice, efectuate în SUA și Europa, au arătat faptul regretabil că erorile de medicație în spitale pot reprezenta una din cauzele deceselor. Astfel (după Schaad N., 2001):
 - În SUA, numărul de decese imputabile erorilor de medicație în spital s-a situat între limitele de 44000 - 98000 decese / an;
 - În Elveția, numărul de decese în serviciile de afecțiuni acute a fost de 2000 - 3000 decese / an.
- Un studiu statistic realizat în U.K., pe pacienți coronarieni, a scos în evidență faptul deosebit de grav că erorile de medicație au fost responsabile pentru 22% dintre cazurile de moarte imputabile reacțiilor adverse ale medicației (după Asscher A.W. și colab., 1995).
- Un alt studiu întreprins în cadrul practicii medicale din Harvard a relatat că 18 % din cazurile de reacții adverse la medicamente s-au datorat neglijenței medicilor (după Asscher A.W. și colab., 1995).
- Studii statistice, efectuate în SUA și Europa, privind calitatea rețetelor, au demonstrat următoarele (Dangoumau, 1970, cit. Sado P.A., 1990):
 - Mai mult de 1/3 din rețetele observate au fost ilogice sau/și periculoase;
 - La mai mult de patru medicamente asociate, numărul de rețete periculoase s-a ridicat la 1/2;

- Medicii generaliști au prescris anomalii aproximativ dublu comparativ cu specialiștii (41 % și respectiv 22 %);
- Cele mai bune performanțe le-au dat medicii cu experiență profesională de 15 - 30 ani.

➤ Unul dintre studiile statistice (după Schaad N., 2001) a evidențiat faptul că din 696 erori depistate, următoarele *erori științifice* au avut o frecvență peste 10%:

- neadaptarea posologică în insuficiența renală sau hepatică (13,9%);
 - anamneza de alergii la un medicament din aceeași clasă chimică (12,1%);
 - eroarea de nume, doză sau formă farmaceutică (11,4%);
 - eroarea de calcul al dozei (11,1%);
 - eroarea de interval posologic (10,8%).
- Un alt studiu (după Calop J., 1985) a semnalat, din cele 15% cazuri de erori din totalul observațiilor, următoarele *erori* catalogate ca *tehnice*:
- eroarea de oră și ritm al administrării (55%);
 - eroarea de doză administrată (38%);
 - eroarea de denumire a medicamentului și de formă farmaceutică (6%);
 - calea de administrare (1%).

Erorile științifice (legate de prescriere) sunt mai puțin numeroase, dar mai periculoase, deoarece sunt dificil de contracarat, comparativ cu erorile tehnice.

Farmacopeea americană (USP) a introdus un sistem de notificare anonimă a erorilor. O prima analiză a datelor cuprinse în 6224 declarații anonime înregistrate în anul 1999 a fost publicată, evidențind ca tipuri de erori: pe lângă erorile științifice de prescripție (ce au reprezentat 1/2 din total) și erori tehnice de administrare și de preparare. Medicamentele cele mai frecvent implicate, în cazurile judecate ca fiind suficient de grave pentru a leza pacienții, au fost următoarele: insulina, morfina, heparina, furosemid, fentanil.

1.2. TIPURI DE ERORI

Erorile de prescripție reprezintă numai unul dintre tipurile erorilor de medicație, a căror surse sunt multidisciplinare și multifactoriale.

Tipurile erorilor de medicație:

- Erori de prescripție;
- Erori de ne-prescripție;
- Erori privind circuitul medicamentelor:
 - erori de preparare (implică specific farmacistul),
 - erori de eliberare (implică specific farmacistul),
 - erori de administrare (în spital, implică farmacistul clinician, infirmiera, pacientul),
 - erori de utilizare (implică pacientul).

Erorile de preparare și de eliberare sunt rare și nu fac obiectul acestui capitol.

Erorile de utilizare (de către pacient) sunt de:

- interpretare;
- ne-administrare (involuntar sau voluntar de *ex.* la apariția unor efecte adverse);
- dozaj (de *ex.* o numărătoare greșită a picăturilor, mai frecvent în cazul vârstnicilor);

- frecvență și orar de administrare;
- cale de administrare și formă farmaceutică (dacă bolnavul posedă mai multe forme);
- tehnică de administrare;
- automedicație.

Pentru a reduce erorile de utilizare, care sunt cele mai frecvente erori, deoarece nici un bolnav nu poate fi supravegheat tot timpul, nici acasă și nici în spital, este foarte important de a acorda timpul necesar pentru informarea pacientului asupra tratamentului medicamentos instituit, modulului de utilizare, eventualelor efecte nedorite.

În continuare vom discuta exclusiv erorile de prescripție.

Clasificarea erorilor de prescripție (Calop J, 1985, Gimenez F. și colab., 2000):

A. Erori științifice (de concepție a prescripției, de către medic);

B. Erori tehnice (de execuție practică a prescripției).

A. Erorile științifice (eroari de nonconformitate cu cunoștințele farmacologice și medicale actuale) cuprind următoarele categorii:

- Erori de diagnostic (= erori de medicament);

exemplu: diagnostic de depresie și prescrierea unui antidepressiv la un anxios; eroarea poate fi amplificată prin agravarea anxietății, dacă antidepressivul prescris este tineretic (tip IMAO) sau timoleptic cu efect psihomotor activator (amină tricitică inhibitorie a receptării noradrenalinei selectivă sau predominantă, ca deziramina sau noritriptina);

- Erori de neconcordanță a tratamentului cu diagnosticul;

• Erori de alegere a medicamentului, de neadaptare la problema clinică sau la capacitățile metabolice și funcționale ale pacientului, chiar până la medicament contraindicat;

exemplu:

- anticoagulante orale cumarinice (ca warfarina, acenocumarol) la gravidă, neluând în considerare faptul că acestea provoacă în săptămânile 3-8, malformații cranio-faciale și SNC, cu mortalitate fetală, precum și hemoragii în luna a 9-a;
- morfina în insuficiența respiratorie sau beta-blocant neselectiv (tip propranolol) la un astmatic;
- medicament ce produce retenție hidro-salină în caz de insuficiență renală;
- Erori de posologie, fie posologie excesivă, fie posologie prea prudentă fără efect; de *ex.* în cazul medicamentelor cu marja terapeutică îngustă (ca teofilina sau antibioticele aminoglicozide);
- Erori de neadaptare posologiei digoxinei la insuficiența hepatică și digoxinei la insuficiența renală;
- Erori de cale de administrare și de formă de administrare;
- Asocieri de medicamente, cu interacțiuni de antagonism sau sinergism de potențare, până la efecte periculoase, asocieri ce sunt contraindicate;

exemplu:

- asocierea antidepressivă triciclică + IMAO provoacă efecte secundare puternice de excitație SNC tip atropinic și este contraindicată asocierea, iar trecerea de la o grupă la alta se face numai cu o pauză de două săptămâni;

- asocierea antidepressivă ISRS + IMAO provoacă sindromul serotoninergic și este contraindicată asocierea, iar trecerea de la o grupă la alta se face cu o pauză de șase săptămâni;
- asocierea cardiotonice digitale + săruri de calciu i.v. induce un sinergism de potențare a efectului stimulant cardiac, cu efect aritmogen;
- asocierea antihipertensivelor propranolol + clonidina provoacă hipertensiune arterială paradoxală la sistare și este total contraindicată;
- asocierea antihipertensivelor propranolol + verapamil provoacă deprimare cardiacă severă și este absolut contraindicată;

- Asocieri de medicamente, cu interacțiuni, ce necesită precauția ajustării corespunzătoare a dozelor, fără operarea ajustării necesare;

exemplu:

- asocierea antidiabetică + beta adrenolitice neselective, fără precauția reducerii dozei de hipoglicemiant (sub monitorizarea glicemiei), poate potența hipoglicemia până la comă hipoglicemică;
- asocierea anticoagulantă cumarinice (warfarina etc.) + antiepileptice (fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, valproat), fără precauția adaptării dozei de anticoagulant (sub monitorizarea timpului de protrombină), poate antrena ineficiența anticoagulantului cu accidente trombotice, datorită inducției enzimatică a izoformei CYP2C9, generată de tratamentul îndelungat cu medicamentul antiepileptic;
- Prescripție cu o listă lungă de medicamente, ce poate antrena o serie de interacțiuni. S-a spus despre o astfel de ordonanță, că este "o prescripție prea bogată pentru a fi onestă" (Accard J.L., 1977, cit. Calop J., 1985);
- Redundanța aceluiași principiu activ (DCI) în produse diferite generice și înregistrate sau redundanța aceluiași grupe farmacodinamice, pe aceeași prescripție (eroare frecventă statistic); de *ex:* două benzodiazepine (hipnotică + anxiolitică);
- Erori de nerespctare a antecedentelor sau particularităților imuno-genetice ale pacientului;

exemplu:

- beta - lactamină (penicilina G inj., ampicilina etc), la un alergic manifestat la amoxicilină,
- animalarice (chinina, clorochina etc.) sau sulfamide, la un pacient cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G-6-PD), declanșează reacții adverse idiosincrazice (hemoliză, cu anemie hemolitică, icter și icter nuclear, în cazul nou-născutului);

B. Erorile tehnice (eroari consecință ale scrierii greșite sau incomplete a prescripției, precum și de execuție practică a prescripției) cuprind erori referitoare la:

- Coordonatele pacientului (nume/prenume, sex, vârstă, greutate, înălțime, suprafață corporală, salon și pat);
- Datele privind medicamentul:

- denumirea medicamentului, forma farmaceutică și calea de administrare;

exemplu: aspirina inj. în loc de aspiraginază inj.; Amaryl® (glimepirid) în loc de Reminyl® (galantamin hidrobromid);

- doza administrată, diluția, ritmul, orarul și durata administrării.

Confuzia dintre Amaryl® (glimepirid – hipoglicemiant indicat în diabetul zaharat insulino-dependent) și Reminyl® (galantamin hidrobromid – indicat în boala

Alzheimer) a generat erori de prescriere, soldate cu hipoglicemii severe și chiar deces (raportări publicate pe site-ul oficial al FDA).

1.3. CAUZELE ERORILOR

Principalele cauze ale erorilor (științifice și tehnice) de prescripție sunt:

- Nivelul insuficient de competență și experiență al medicului prescriptor;
- Diagnostic incomplet sau/și incorect (anamneză și examen clinic insuficient; interpretare greșită a rezultatelor examenelor de laborator);
- Numeroasele prescripții paralele, de la o serie de medici (cardiolog, oftalmolog, psihiatru, dermatolog etc), care cresc riscul interacțiunilor medicamentoase;
- Numărul ridicat de medicamente pe o prescripție: ~ 3 / 1 Rp în ambulatoriu; ~ 6 / 1 Rp în spital;
- În serviciile de urgență, o suită de prescripții (inclusiv perfuzii), înainte de stabilirea diagnosticului definitiv;
- Înțelegere, ascultare, interpretare, scriere sau transcriere incomplete sau/și greșite ale deciziei medicale;
- Prescriptorii tineri neexperimentați (medici interni, rezidenți), care sunt pivoții majori ai prescripției scrise, în spital;
- Lizibilitatea și clariitatea prescripției, deficiente;
- Insuficiența sau lipsa intervenției farmaciștilor clinicieni;
- Deficiențele de educație sanitară și de informare a pacientului privind tratamentul instituit.

1.4. SOLUȚII

Frecvența creșterea a erorilor de medicație trebuie mai întâi de toate să fie considerată ca un apel la o ameliorare a utilizării medicamentelor.

- Soluțiile și recomandările în sensul reducerii erorilor de medicație sunt:
- Prescrierea curentă de către medici a *medicamentelor P (personale)*, pe care le-au ales și le-au înșușit perfect;
- Prescrierea computerizată în sistemul CPOE (*computerised prescriber order entry*)
- Intensificarea serviciilor de farmacie clinică, atât în spital cât și în farmacia de comunitate;
- Noi procedee de distribuție și administrare a medicamentelor (calendarul zilnic; cutia de dozaj cu compartimente pentru o zi și o săptămână, reîncărcabilă; pașaportul pentru medicament conștând în prospect și broșură).
- Informarea și consilierea pacientului asupra medicației prescrise și asupra raportului beneficii/riscuri;
- Educația terapeutică și farmacoterapeutică a pacienților.

2. OBIECTIVELE ANALIZEI ȘTIINȚIFICE A PRESCRIPTIEI

2.1. ANALIZA PREALABILĂ

2.1.1. Analiza formală

Constă în a verifica:

- identitatea prescriptorului, semnătura, data;
- identitatea bolnavului;
- respectarea legislației pentru toxice și stupefianțe.

2.1.2. Citirea prealabilă

Citirea prealabilă a prescripției, în integralitatea sa, înainte de colectarea medicamentelor, este obligatorie.

2.1.3. Contextul prescripției

Farmacistul trebuie să cunoască (din diagnostic sau prin interogatoriul punctual al bolnavului), contextul minimal fiziologic, patologic și terapeutic al prescripției, fără de care nu poate să analizeze corect științific o ordonanță.

Contextul minimal presupune minimul de date necesar, în raport strict cu prescripția farmacoterapeutică în cauză.

Contextul fiziologic (parametri fiziologici):

- parametrii biometrici (vârstă, greutate, înălțime, suprafață corporală),
- sex, sarcină, alăptare;
- regimul dietetic; consumul de alcool, tabac, drog.

Contextul patologic:

- antecedente individuale și familiale (inclusiv sensibilizarea la medicamente);
- patologii asociată;
- tate: insuficiențe renală, hepatică, cardiacă, coronariană, respiratorie; hipertensiune arterială; ulcer digestiv; glaucom; adenom de prostată; diabet; distiroidie; epilepsie; imunodepresie; toxicomanie; alergii.

Contextul farmacoterapeutic:

- farmacoterapia în curs, prescrișă și automedicația;
- recunoașterea DCI și grupelor farmacodinamice corespunzătoare;
- observații privind biodisponibilitatea și bioechivalența, în cazul unui medicament existent sub mai multe produse, cu nume generice și înregistrate;
- compararea costurilor pentru produsele de firmă prescrise și genericele existente;
- verificarea dacă pacientul a luat deja medicamentul prescris, în mod continuu sau discontinuu.

2.2. CONTROLUL COERENȚEI TRATAMENTULUI

Exemple de incoerență:

- Un anticolinergic (antispastic tip atropină, antiparkinsonian tip trihexifenidil-Romparkin[®], antidepressiv amină tricyclică sedativă ca doxepina, neuroleptic fenotiazinic tip clorpromazina-Clordelazin[®] sau difenilbutilpiperidinic tip pimozid-Orap forte[®], antialergic fenotiazinic tip prometazina-Romergan[®]) nu poate fi prescris la același bolnav, pe aceeași sau în prescripții paralele, conținând:
 - fie un colir cu pilocarpină-Isoptocarpin[®], timolol-Timoptic[®] sau apraclonidină-Iopidine[®] (indicând un glaucom);
 - fie un medicament antagonist al receptorilor androgeni tip flutamid-Flucinome[®] (indicând un adenom de prostată);
- Un antiastmatic adrenomimetic sistemic (ca terbutalina-Bricanyl[®], salbutamol etc), nu poate fi prescris la un bolnav, pe aceeași sau în rețete paralele, conținând o sulfamidă hipoglicemiantă (semnificând un diabet asociat);
- Pilula contraceptivă estroprogestativă nu are sens să fie prescrisă, pe aceeași sau în ordonanțe paralele, conținând un medicament puternic inductor enzimatic (un barbituric ca fenobarbital sau rifampicina, griseofulvina), deoarece eficiența contraceptivă va fi diminuată; este indicată o altă măsură contraceptivă;
- Forma farmaceutică sirop, cu zahăr ca edulcorant, este contraindicată în diabet și nu poate fi prescrisă pe aceeași sau în prescripții paralele, ce conțin un medicament antidiabetic;
- Tratatamentul cu un anticoagulant oral (ca warfarina-Orfarin[®], acenocumarol-Trombostop[®] etc) contraindică administrările pe cale i.m. sau infiltrabile; prin urmare nu poate să fie prescris la același bolnav, pe aceeași sau în rețete paralele, conținând medicamente injectabile intrasclerale.

2.3. CONTROLUL POSOLOGIEI (DOZE, RITMUL ADMINISTRĂRII)

Reguli generale:

- Controlul dozelor, raportate la dozele maxime (DM/1 și DM/24 ore), pentru medicamentele puternic active (Separanda) și toxice (Venena);
- În afara medicamentelor tip Venena și Separanda, unele medicamente au stabilite doze limită pentru o dată și 24 ore, doze ce nu trebuie depășite pentru a nu crește incidența reacțiilor adverse;

exemple:

- alprazolam-Xanax[®], dozele anxiolitice inițiale 0,25-0,50 mg x 3/zi sunt crescute treptat până la max. 3-4 mg/zi ca anxiolitic și max. 10 mg/zi în atac de panică și în depresie (anxiolitic și antidepressiv, agonist pe situsurile benzodiazepinice ale receptorilor GABA-A);
- buspirona-Bu-Spar[®], Stressigal[®], max. 60 mg/zi (anxiolitic cu mecanism de reducere a tonusului serotoninergic);
- tramadol-Tramal[®], max. 400 mg/zi la adult și 300 mg/zi la vârstnic (analgezic cu mecanism mixt, opioid moderat și monoaminergic spinal,

care la doze mai mari induce efecte secundare de tip adrenomimetic sau/și serotoninergic);

- selegilina-Jumex[®], max. 10 mg/zi (antiparkinsonian cu mecanism dopaminergic inhibitor de MAO-B, care la doze mai mari induce prin acumularea metaboliților activi amfetamină și metamfetamină, efecte amfetaminice, cu stare psihotică schizofrenică manifestată prin agitație psihomotorie și halucinații);

- dihidralazina (Hipopresol[®]), antihipertensiv vasodilatator musculotrop, nu trebuie prescrisă și administrată peste doza maximă de 200 mg /24 ore, pentru a evita manifestarea efectelor adverse de tip colagenoze (poliartrită reumatoidă și lupus eritematos diseminat);

- lidocaina, doza totală infiltrată este de 200 mg și de 500 mg în asociere cu adrenalina (lidocaina este un anestezic local, care la doze mai mari poate genera convulsii, funcție de locul și teritoriul administrării);

- paracetamol 3g/zi (analgezic-antipiretic, care la doze mai mari provoacă efecte toxice hepatice, cu citoliză și necroză);

- carbonat de calciu 2g/o dată și 8g/24 ore (antiacid, care la doze mai mari antrenează efect rebound acid prin aport de Ca²⁺);

- spirulina, maxim 45 g/zi (=2g/zi acizi nucleici); (antiulceros cicatrizant, care la doze mai mari crește uricemia și favorizează litiaza renală cu urați, ca urmare a metabolizării conținutului ridicat de acizi nucleici);

- *Atenție maximă!* la dozajul medicamentelor extrem de potente (active la doze de zeci și sute de micrograme), care sunt fie analogi ai compușilor endogeni activi, fie active la nivelul mecanismului biocibernetic de feed-back;

exemple:

- misoprostol-Cytotec[®] 0,2 mg x 4/zi (antiulceros, analog de PGE2);
- octreotid-Sandostatin[®] 0,05 mg x 2/zi (analog al somatostatinei);
- clonidina 0,050-0,075 mg/1 și 0,300-0,400 mg/zi (antihipertensiv agonist presinaptic alfa-2, acționând prin mecanism de feed-back negativ);
- O doză pediatrică nu este acceptabilă decât: la un copil sau pentru un adult insuficient renal sau hepatic;
- Dozele trebuie să fie adaptate în cazul insuficienței căii principale de epurare a medicamentului respectiv: insuficiența renală (de ex. aminoglicozide, digoxina etc) sau insuficiența hepatică (de ex. digitoxina - Digitalina etc.);
- Dozele trebuie adaptate în situații de interacțiuni previzibile acceptate la asocierea medicamentelor;

exemple:

- la asocierea unui beta - blocant neselectiv (ca propranolol) cu o sulfamidă hipoglicemiantă la un pacient diabetic, se reduce doza de hipoglicemiant, sub monitorizarea glicemiei;
- la asocierea unui inhibitor enzimatic (ca cimetidină, eritromicină, ketoconazol, omeprazol, paracetamol etc) trebuie redusă posologia medicamentelor biotransformate de izoforme enzimatic inhibate (de exemplu: warfarină, fenitoină, diazepam, terfenadină, teofilină, lidocaină).

2.4. CERCETAREA RESPECTĂRII PRECAUȚIILOR ȘI CONTRAINDICAȚIILOR

Precauțiile și contraindicațiile (CI) sunt:

- generale;
 - în funcție de contextul bolnavului: fiziologic, patologic, farmacoterapeutic.
- Precauțiile generale se referă la trei categorii de medicamente (Sado P. A., 1990):
- toate medicamentele;
 - medicamente eliberate fără prescripție medicală (OTC);
 - medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală (rețetă, ordonanță).
- Precauțiile generale sunt dezvoltate la cap.: Educația terapeutică și farmacoterapeutică a pacientului. Aici insistăm numai asupra următoarelor precauții:
- Nu se eliberează medicamente OTC, pentru un copil sub un an;
 - Medicamentele noi introduse în terapeutică sunt supuse unui regim special:
 - se eliberează strict pe bază de rețetă;
 - sunt contraindicate la următoarele categorii: femeia fertilă, gravidă (lunile 1-3), nou-născut și copil sub 15 ani.

2.4.1. Precauții funcție de contextul fiziologic particular

Contextul fiziologic particular se referă la:

- sex;
- sarcină și perioada perinatală;
- perioada alăptării;
- perioada neonatală (nou - născut);
- copil;
- vârstnic;
- particularități imuno - genetice (tip HLA, enzimepatii, boli genetice și autoimune ale receptorilor);
- tipologia psihoneuroendocrină (tipul adrenergic, opioid, serotoninergic, dopaminergic, histaminergic-atopic, corticosteroid etc.).

2.4.1.1. Sexul

- Prudență specială se impune la femeie, în perioada de activitate genitală;
 - Medicamentele noi introduse în terapeutică sunt contraindicate la femeia fertilă, în mod special în cea de a doua parte a ciclului menstrual.
- În cazul unui tratament indispensabil, este necesară o metodă eficientă de contracepție.

2.4.1.2. Sarcina și perioada perinatală

- Prudență specială se impune la femeia gravidă, în special în perioada embrionară (lunile 1 -3);

Sunt contraindicate medicamentele cu risc sigur de teratogenitate.

exemple: antimitotice antimetaboliți (metotrexat-Antifolan®, fluorouracil etc.), antiepileptice (fenitoina, carbamazepina-Tegretol®, acid valproic-Depakine®, Orfiril®), antidepresive (litu, amine tricele), anticoagulante cumarinice (warfarina-Orfarin®, acenocumarol-Trombostop®), benzodiazepine tranchilizante și hipnotice, hormoni steroizi (androgeni, estrogeni, progestative, glucocorticoizi doze mari), retinoizi (derivați de vitamina A) ca antipschizante (etretinat-Tigason®, acitretin-Neotigason®, CI cu 12 luni anterior fecundării) și antiacneice (isotretinoin-Roaccutane®, CI cu 4 săptămâni anterior);

- Medicamentele recent introduse în terapeutică sunt contraindicate în lunile 1-3;
 - Prudență în perioada fetală (ultimele două trimestre), când tulburările sunt mai ales funcționale și pot surveni la făt fără o supradoză a medicamentelor la mamă;
- exemple:** analgezice opioide (morfină etc.), anticoagulante cumarinice (warfarina-Orfarin® etc.), antidiabetice (tolbutamida etc.), antibiotice (cloramfenicol, tetraciline, aminoglicozide); antihypertensive antagoniști AT-1 (candesartan etc.); diuretice tiazide; salicilați (acid acetilsalicilic);
- Prudență în timpul travaliului; de ex. deprimatele SNC inclusiv deprimatele respiratorii (morfinomimetice, barbiturice).

2.4.1.3. Perioada alăptării

- Sunt contraindicate medicamentele care inhibă secreția lactată;
- exemple:** antispastice parasimpatolitice (tip atropina), contraceptive orale conținând estrogeni, diuretice;
- Sunt de asemenea contraindicate medicamentele care produc reacții adverse grave sau accidente, la sugari;
- exemple:** antitirodine, anticoagulante orale, acid acetilsalicilic, analgezice opioace, antitusive opioide (codeina), antibiotice (cloramfenicol, tetraciline, peniciline), glucocorticosteroizi, purgative iritante etc.;
- Pot fi administrate în anumite limite, antibiotice din grupa aminoglicozide (streptomycină, gentamicina etc.), deoarece nu se absorb din tubul digestiv al sugarului;
- Medicamentele contraindicate, dacă sunt strict necesare, pot fi administrate, în condițiile întreruperii alăptării, pe o perioadă stabilită, în funcție de medicament.

2.4.1.4. Nou - născutul și copilul mic

- Nou-născutul (1 - 28 zile) și copilul mic (1 - 3 ani) prezintă particularități fiziologice care modifică major profilul farmacologic al medicamentelor. De aceea, farmacoterapia la aceste categorii trebuie recomandată de medic.
- Posologia este adaptată funcției de medicament și profilul său farmacologic (farmacocinetic, farmacodinamic, farmacotoxicologic) raportat la particularitățile fiziologice ale nou - născutului (enzimele glucurononjugaze nematurate, bariera hemato - encefalică incomplet dezvoltată, pH-ul gastric ~ neutru etc.);
 - Sunt contraindicate medicamentele noi introduse în terapeutică;
 - Sunt de asemenea contraindicate medicamentele care produc reacții adverse și accidente la nou - născut;

exemple: antibiotice (cloramfenicol, tetraciclina, peniciline, aminoglicozide), sulfamide vitamina K etc;

- Morfina este contraindicată până la doi ani, codeina este contraindicată sub 5 ani; (*atenție!* codeina poate induce convulsii la copii);
- Optimizarea posologiei prin monitorizare pe criteriul farmacocinetic (funcție de concentrația plasmatică a medicamentului) este indicată în cazuri speciale.

2.4.1.5. Copilul

Copilul (sub 15 ani) trebuie protejat de abuzul cu medicamente, fie prescrise de medic, fie din categoria OTC.

- Medicamentele noi introduse în terapeutică sunt contraindicate până la 15 ani;
- Prudență la durata tratamentului și repetarea medicamentelor cu potențial imunosupresiv (antibiotice, corticosteroidi etc.) sau care pot produce leziuni ale cartilajelor de creștere (chinolone și fluorochinolone);

- Precauție se impune la prescrierea anumitor medicamente, pentru care copilul prezintă o sensibilitate particulară, față de adult;

exemple: antivomitivele cu mecanism antidopaminergic prin blocaj D-2 (ca tietilperazina-Torecan[®], metoclopramid) induc efecte extrapiramidale distonice (mişcări distonice ale limbii, feței și membrilor, spasm tetanic, torticolis, trismus, dischinezie tardivă) reversibile, cu predilecție la copii și femei tinere.

2.4.1.6. Subiectul vârstnic

Vârstnicul prezintă particularități fiziologice (hidremie redusă, funcția enzimelor oxidazice microzomale și funcția renală diminuate), particularități ce pot modifica profilul farmacologic al medicamentelor, comparativ cu adultul. De aceea, posologia trebuie redusă în general la vârstnic.

- La subiectul vârstnic (peste 70 ani), posologia trebuie redusă față de adult, în general și în special pentru medicamentele hidrofile (de ex. aminoglicozide), pentru care scade volumul de distribuție (Vd), deoarece la vârstnic scade apa totală (hidremia și apa extracelulară);

- În cazul vârstnicului obez, la instituirea posologiei pentru medicamentele înalt lipofile (de ex. benzodiazepine tip diazepam, beta - adrenolitice tip propranolol etc), trebuie să se țină seama de creșterea Vd al acestor medicamente;

- Supravegherea terapeutică trebuie instituită în cazul administrării medicamentelor ce pot provoca reacții adverse acute grave;

exemple: medicamente cardiovasculare, anticoagulante orale, medicamente cu acțiune asupra SNC (anticolinergice centrale etc); *atenție!* anticolinergicele centrale produc la vârstnici, tulburări de memorie, confuzie, dezorientare și halucinații, ca o consecință a reducerii numărului de neuroni colinergici centrali în septo - hipocamp.

2.4.1.7. Particularități genetice

Se referă la următoarele aspecte:

- Polimorfismul enzimatic determinat genetic, manifestat prin enzimepatii, care, în prezența anumitor medicamente, generează reacții adverse de tip idiosincrazii, de ordin cantitativ sau calitativ;

Astfel la indivizii metabolizatori lenți trebuie redusă posologia, funcție de concentrația plasmatică a medicamentului;

exemple: la acetilatori lenți trebuie reduse dozele de isoniazidă, fenitoină, dihidralazină-Hipopresol[®] etc, iar la oxidatorii lenți trebuie ajustate dozele de morfină, beta - adrenolitice tip propranolol, blocante ale canalelor de calciu tip nifedipină etc;

- Bolile genetice și autoimune ale receptorilor; de ex. în miastenia gravis (boala autoimună, datorată autoanticorpilor contra receptorilor colinergici N-2 din placă motorie) sunt contraindicate curarizantele;

- Tipologiile imunogenetice HLA; de ex. levamisolul-Decaris[®], care este indicat în ascaridioză și poliartrită reumatoidă și este cunoscut ca imunostimulant, poate induce agranulocitoză fatală la indivizii de tip HLA B-27 (tip cu predispoziție morbidă spre spondilită anchilozantă).

2.4.2. Precauții funcție de contextul patologic (boli asociate, polipatologie)

Trebuie avută în vedere în mod special următoarea patologie:

- insuficiențele căilor de epurare (renală și hepatică),
- alergii,
- afecțiuni cardiace,
- afecțiuni respiratorii.

2.4.2.1. Insuficiența renală

Insuficiența renală impune următoarele precauții și contraindicații:

- Contraindicarea medicamentelor nefrotice;

exemple: aminoglicozide (streptomicina, kanamicina, gentamicina), cefalosporine în doze mari sau în asociere cu aminoglicozide sau diuretice (cefalotina, cefactor, cefibuten, cefotaxim, cefazidim), sulfamide cu eliminare rapidă (sulfafurazol-Neoxazol[®]), polimixine (colistina), tetraciclina perimată, citotoxice (cisplatin, doxorubicina, daunorubicina-Daunoblastina[®]), săruri de calciu, săruri de litiu, vitamina D (în exces) etc;

- Reducerea posologiei medicamentelor epurate majoritar renal, funcție de gradul de insuficiență renală, exprimat în clearance-ul creatininei; de ex. digoxina;

- Precauții la administrarea medicamentelor cu risc crescut de majorare a consecințelor fiziopatologice ale insuficienței renale;

exemple:

- medicamente ce antrenează retenție hidrosalină: de ex. antiinflamatoarele nesteroidiene (ca fenilbutazona), precum și cele steroidiene;
- medicamente ce produc hiperkaliemie: de ex. diureticele antialdosteronice (spironolactona-Aldactone[®], amilorid, triamteren), antihipertensivele IEC (tip captopril și enalapril) și antagoniștii AT-1 (candesartan etc.);

- Limitarea asocierilor medicamentoase.

2.4.2.2. Insuficiența hepatică

Insuficiența hepatică impune:

- Contraindicarea medicamentelor hepatotoxice;
exemple: isoniazidă, rifampicină, fenotiazine neuroleptice (ca levomepromazina) sau antialergice (ca prometazina-Romergan®), eritromicină, ketoconazol, metronidazol, paracetamol etc;
- Contraindicarea medicamentelor cu mecanism și loc de acțiune la nivel hepatic; **ex.** anticoagulante orale;
- Reducerea posologiei, pentru medicamentele cu epurare predominant hepatică;
exemple: morfina, lidocaină, nifedipină, propranolol, digoxină-Digitalina®, teofilină și aminofilină-Miofilin®;

2.4.2.3. Alergii

În atopie (predispoziție imunogenetică la alergii) și stări alergice sunt contraindicate medicamentele cu potențial ridicat alergizant;

exemple: peniciline (ampicilina, penicilina G), sulfamide, pirazolone (propifenazona, metamizol-Algocalmin®, Novalgin®, fenilbutazona), acid acetilsalicilic, procaina (inclusiv produsele de tip Gerovital® și Aslavit®), antihipertensive IEC (tip captopril și enalapril) etc.

Atenție! Paracetamolul (Eferalgan®, Panadol® etc.) poate da co-sensibilizare întrucâtă cu procaina (inclusiv în creme sau loțiuni capilare), sulfamide, sulfoniluree.

2.4.2.4. Afecțiuni cardiace

În insuficiența cardiacă decompensată sau la limită și tulburări de conducere sunt contraindicate medicamente inotrop negative și respectiv cronotrop și dromotrop negative; de **ex.** beta-blocante, blocantele canalelor de calciu etc.

Atenție! Posibilele blocante canalelor de calciu de tip nifedipin, exclusiv în insuficiența cardiacă compensată; excluse blocantele canalelor de calciu de tip verapamil sau diltiazem.

2.4.2.5. Afecțiuni respiratorii

În insuficiența respiratorie și astm, sunt contraindicate:

- medicamente deprimante respiratorii centrale; de **ex.** morfina, codeină, barbiturice etc;
- medicamente bronhoconstrictoare; **exemple:** beta-blocante neselective de tip propranolol, antiinflamatoare inhibitoare COX neselective ca acid acetilsalicilic, parasiptomatomimetice;
- medicamente cu potențial alergizant ce pot agrava un astm alergic;
exemple: peniciline, sulfamide, pirazolone (aminofenazona, propifenazona, metamizol, fenilbutazona), acid acetilsalicilic, procaina etc;

- bronhosecretolitice (de **ex.** bromhexina, acetilcisteina), cu precădere sub formă de aerosoli în administrare pe cale respiratorie, deoarece pot induce bronhospasm.

2.4.3. Precauții funcție de contextul farmacoterapeutic

Contextul farmacoterapeutic trebuie analizat în corelație cu următoarele aspecte:

- Precauții privind dieta: aportul sodic ridicat al unor medicamente, contraindicat în regim hiposodat (vezi punctul următor);
- Precauții și contraindicații ale grupeii farmacodinamice sau/și medicamentului prescris, raportate la:
 - stările fiziologice particulare (sex, sarcină, alăptare, vârstă),
 - stări patologice asociate;
- Interacțiuni posibile:

- medicament - medicament *in vivo*, cu mecanism: farmacocinetic, farmacodinamic, farmacotoxicologic;
- medicament - medicament *in vitro*, în seringă, în sacii de perfuzie;
- medicament - ambalaj (sticlă, material sintetic);
- medicament - alimente, alcool, tabac, radiații solare, intervenție chirurgicală;

Data fiind extinderea, complexitatea și importanța problematiceii, interacțiunile medicamentelor vor fi tratate separat, la punctul 2.4.5.

2.4.3.1. Precauții privind dieta. Aportul sodic ridicat al unor medicamente, contraindicat în regimul hiposodat

Limitele fiziologice de sodiu sunt: 135 - 147 mmoli/l în serul sanguin și în lichidul extracelular; 10 mmoli/l în lichidul intracelular.

Necesarul zilnic de sare este de 5-10 g/zi (2-4 g sodiu/zi). Din acest necesar zilnic de sare, 3-5 g sunt asigurate de alimente în cadrul unui regim alimentar echilibrat și numai 4-5 g se adaugă ca sare alimentelor.

A se reține:

1 g sare (NaCl) = 0,4 g Na + 0,6 g Cl;

1 g NaCl = 17,1 mEq Na + 17,1 mEq Cl;

1 g Na = 43 mEq Na.

Tipuri de regimuri alimentare hiposodate, la adult: larg, standard, strict (Mota M., 1998).

Regimul hiposodat larg ce conține 3,5-4,5 g sare/zi (1,5-2 g sodiu/zi) contraindică adăosul de sare în mâncare precum și alimentele cu un conținut crescut de sare (brânzeturi sărate, murături, mezeluri, conserve).

Regimul hiposodat standard ce conține 1,2 g sare/zi (0,5 g sodiu/zi) contraindică adăosul de sare în mâncare și alimentele foarte sărate, indicând pâinea fără sare și laptele desodat. La copil: 300 - 500 mg/kg.

Regimul hiposodat strict ce conține 0,375 g sare/zi (0,150 g sodiu/zi) este un regim hipoproteic de tip Kemper, cu orez, fructe și zahăr. Este monoton și imposibil de urmat mai mult de 1-2 săptămâni.

Dieta hiposodată este indicată în hipertensiunea arterială și afecțiunile care antrenează tulburări ale echilibrului hidroelectrolitic, cu perturbarea eliminării sodiului (insuficiență renală acută și cronică, glomerulonefrita acută cu edeme sau insuficiență cardiacă, sindromul nefrotic, nefropatiile cronice cu HTA, cardiopatiile valvulare decompensate, cordul pulmonar cronic decompensat, insuficiența cardiacă, ciroza hepatică decompensată vascular, obezitatea hiperhidropexică, sindromul premenstrual, ultimul trimestru al sarcinii).

În timpul unui regim hiposodat, sunt contraindicate medicamentele cu un conținut sodic ridicat (preparatele efervescente cu carbonat acid de sodiu, antiacide cu săruri de sodiu etc). În cazul medicamentelor ce nu pot fi înlocuite, trebuie cunoscut aportul sodic, pentru a putea stabili tipul de regim hiposodat în funcție de posologia zilnică.

Exemple de produse medicamentoase cu conținut înalt de sodiu (Sado P.A., 1990; Mota M., 1998; Agenda Medicală, 2003):

Medicamentul		Conținutul în sodiu
NaCl soluție izotonică 0,9%		3,54 g/l = 154 mEq/l (23 mg / 1 mmol)
Carbonat acid de sodiu, soluție 7,5%		1025,8 mg / 50 ml
Aspirin® (acid acetilsalicilic), efervescent		500 mg / 1 compr.
Upsarin® Vitamine C (acid acetilsalicilic + vit. C), efervescent		485 mg / 1 compr.
Efferalgan® (paracetamol), efervescent		330 mg / 1 compr.
Efferalgan Vitamine C® (paracetamol + vit. C), efervescent		330 mg / 1 compr.
Calcium C 1000®, Sandoz		275 mg / 1 compr.
Cal - C - Vita®, efervescent		227 mg / 1 compr.
Phosphore®, Sandoz		166 mg / 1 compr.
Gelusil®, plicuri		161,6 mg / 1 plic
Antibiotice:		
- ampicilina sodică		71,8 mg / 1 g
- carbenicilina disodică		120 mg / 1 g
- cefalotina sodică		63 mg / 1 g
- oxacilina sodică		72,5 mg / 1 g
- penicilina G sodică		46,6 mg / 1 ml.

2.4.3.2. Contraindicații și precauții medicament – stări fiziologice particulare

Unele medicamente induc anumite reacții adverse; selectiv în anumite stări fiziologice particulare (sex, vârstă, sarcină, lactație), fiind contraindicate sau indicate cu precauții, în acele situații.

2.4.3.2.1. Medicament - sex

Exemple:

Barbați

- Antitumoralele anti-H2 (cimetidina, ranitidina), prin blocajul receptorilor androgeni, induc efecte secundare *antiandrogenice* (oligospermie, ginecomastie, impotență sexuală), reversibile la întreruperea tratamentului;

- Antivomitivale și propulsivele gastrice anti-D2 cu structură de benzamide (metoclopramid și domperidon-Motilium®) cresc secreția de prolactină și induc efecte secundare de *hiperprolactinemie* (scăderea libidoului, ginecomastie).

Femei

- Antivomitivale și propulsivele gastrice anti-D2 cu structură de benzamide (metoclopramid și domperidon-Motilium®) pot induce efecte secundare de *hiperprolactinemie* (amenoree, galactoree);
- Antivomitivale și propulsivele gastrice anti-D2, cu structură de fenotiazine (proclorperazina-Emetral®, tietilperazina-Torecan®) și de benzamide (metoclopramid și domperidon-Motilium®) pot induce *efecte secundare extrapiramidale, distonice* (mișcări distonice ale limbii, feței, membrilor) și *tetanice* (trismus, torticolis), ca urmare a reducerii funcțiilor dopaminergice și exacerării funcțiilor colinergice motorii, în nigro - striatum (cazuri semnalate la femei tinere sub 30 de ani);
- Antinfiamatoarele nesteroidiene (ca ibuprofen, naproxen, sulindac) pot provoca meningită aseptică (cefalee, febră, letargie), probabil printr-un mecanism imunoalergic (cazuri semnalate la femei tinere).

2.4.3.2.2. Medicament - vârstă

Exemple:

Nou-născutul

- Mepivacaina este un anestezic local contraindicat în obstetrică și la nou-născut sub o lună, datorită toxicității relativ mari (consecință a constanței de disociere mici – $pK_a = 7,6$, care la pH-ul mai scăzut al sângelui neonatal, permite concentrării semnificative de formă neionizată, lipofilă, difuzabilă în SNC);
- Sulfamidele și vitamina K induc la nou-născut cu precădere inatur și la sugar, anemie hemolitică și icter nuclear prin hiperbilirubinemie (consecință a imaturității conjugazelor sau/și interacțiunii de deplasare a bilirubinei de pe albuminele plasmatic).

Copii

- Acidul acetilsalicilic, ca antipiretic, în viroze febrile (gripă, varicelă etc), la copii mici (sub 4-5 ani), poate precipita un sindrom Reye (hepatită fulminantă și edem cerebral) frecvent fatal;
- Antivomitivale și propulsivele gastrice anti-D2, fenotiazine (proclorperazina-Emetral®, tietilperazina-Torecan®) și benzamide (metoclopramid, domperidon-Motilium®) reduc funcțiile dopaminergice și ca urmare sunt exacerbate funcțiile colinergice motorii, în nigro - striatum, cu *efecte secundare extrapiramidale, distonice* (mișcări distonice ale limbii, feței, membrilor) și *tetanice* (trismus, torticolis), la copii (< 15 ani).
- Chinolonele (acidul nalidixic) și fluorochinolonele (ciprofloxacina etc.) pot produce leziuni ale cartilajelor de creștere (fapt demonstrat la animalele imature) și sunt contraindicate sau impun prudență specială, la copil până la pubertate.
- Tetraciclinele sunt contraindicate la copil sub 8 ani, deoarece se acumulează în oase și dinți, sub formă de chelați cu ortofosfat de calciu și provoacă:
 - inhibarea ireversibilă a creșterii la copil (la doze mari, prelungit);
 - afectarea dentiției de lapte (la administrarea în a 2-a jumătate a sarcinii);
 - afectarea dentiției definitive (la copil până la 8 ani).

Vârșnic

- Anticolinergicele centrale provoacă tulburări de memorie, confuzie, dezorientare și halucinații, pe fondul reducerii numărului de neuroni colinergici în septo-hipocamp;
- Penicilinele injectabile (penicilina G) generează toxicitate crescută la nivel SNC (apoplexie, comă), datorită scăderii secreției tubulare active, la vârsnic; este necesară investigarea funcției renale și în insuficiența renală avansată trebuie reduse dozele sau crescut intervalul dintre prize.
- Antiulceroasele anti-H₂ (cimetidina, ranitidina) pot provoca anxietate, confuzie, delir, letargie, convulsii, comă, la vârsnic, în condițiile unei insuficiențe hepatice sau renale.

2.4.3.2.3. Medicament - sarcină

Multe medicamente pot traversa bariera placentară și pot produce efecte adverse, asupra produsului de concepție, selectiv în diferitele faze de evoluție: efect abortiv, mai ales în blastogeneză și embriogeneză; efect teratogen în embriogeneză; defecte fiziologice în fetogeneză; suferințe ale fătului și accidente obstetricale în perioada prenatală și obstetricală.

Exemple (vezi și Anexa: RA de semnalat imediat):

Effect abortiv

(Blastogeneză și fetogeneză)

- Ocitocice (vezi la Suferințe fetale, Accidente obstetricale);
- Antiulceroase, analogi ai prostaglandinelor (PGE1, PGE2) citoprotectoare gastrice (misoprostol-Cytotec®) induc efect secundar ocitocic pe uterul gravid, cu posibil efect abortiv.

Atenție! Asocierile fixe (în produse tipizate), cu antiinflamator și citoprotector gastric analog de prostaglandine sunt *CI* la femeia gravidă sau administrate cu prudență, strict la recomandarea medicului. **Exemplu:** asocierea diclofenac + misoprostol, în produsul tipizat Arthrotec®, indicat în artrita reumatoidă și osteoartrită.

Efecte teratogene

(Embriogeneză)

- Anxiolitice benzodiazepine (diazepam etc) → malformații cranio-faciale și fisuri labio-palatine;
- Anticoagulate cumarinice (warfarina, acenocumarol) → malformații cranio-faciale și ale SNC;
- Antidepresive → malformații ale membrilor (amine tricyclice) și cardiace (săuri de litiu);
- Antiepileptice: acid valproic → malformații cranio-faciale și spina bifida; carbamazepină → malformații cardiace și spina bifida; fenitoină → *sindromul fetal hidantoinic* (frecvență > 30%) manifestat prin malformații cranio-faciale, ale unghiilor, falangelor (hipoplazie distală), precum și prin deficiență în dezvoltarea fizică și mentală;

Atenție! Obligatorie informarea femeilor epileptice de a folosi o metodă contraceptivă sigură;

- Antineoplazice antimetaboliți (metotrexat, fluorouracil) → malformații cranio-faciale;
- Hormoni glucocorticosteroizi, la doze mari → malformații cranio-faciale, cardiovascular și ale membrilor;
- Hormoni androgeni (testosteron, metiltestosteron), în doze mari și timp îndelungat → masculinizarea organelor genitale externe (hipertrofia clitorisului, fuziune labială) la fătul feminin;
- Hormoni progestativi → risc de masculinizare a organelor sexuale externe la fătul feminin, astfel: progesteron și medroxiprogesteron → risc scăzut; eisteron, noretindrel, noretindron, în uz prelungit → risc mai ridicat;
- Hormoni estrogeni → feminizarea fătului masculin;
- Hormoni estrogeni + progestative → malformații cardiace, ale membrilor și SNC;
- Retinoizi, derivați de vitamina A, pot provoca malformații, utilizați ca:
 - antipseudiarice (etretinat-Figason®, acitretin-Neotigason®),
 - antiacneice (isotretinoin-Roaccutane®).

Defecte fiziologice la făt și nou-născut (Fetogeneză)

- Antibiotice și chimioterapice:

- aminoglicozide → ototoxicitate, cu tulburări de echilibru (streptomicina, gentamicina) sau cu surditate congenitală (kanamicina, amikacina); risc crescut în caz de insuficiență renală;
- cloramfenicol → sindrom "cenușiu", colaps și hipoplazia maduvei hematoformatoare, chiar la concentrații mici;
- tetraciline, în lunile 4-9 → complexe cu calciul → depunere în oase și afectarea mugurilor dentari finalizată cu o dentiție anormală, galbenă fluorescentă și carii;
- sulfonamide antibacteriene retard, administrate la termen → hiperbilirubinemie (prin competiție cu bilirubina, pentru proteinele plasmatică) și icter, precum și anemie hemolitică și icter nuclear la copil (în enzimopatia cu deficit de G-6-PD);
- Amiodarona (antiaritmie din clasa a III-a), derivat benzofuranic bogat în iod, conținând iod 37% din masa sa moleculară (200-600 mg amiodaronă eliberează zilnic 75-225 mg iod organic, cu T1/2 ~ 25 zile) → gușă la noul-născut; de notat pentru comparație, că aportul suficient fiziologic de iod este de 150-200 micrograme /zi;
- Anticoagulate orale (warfarina, acenocumarol) → hemoragii fetale și neonatale; *măsura terapeutică adecvată: la nevoie se administrează heparina;*
- Antidiabetice orale (tolbutamida etc) → hipoglicemie neonatală prelungită; *măsura terapeutică adecvată: se înlocuiesc cu insulină;*
- Antitirodine (iodura de potasiu, carbinazol, metimazol, metiltiouracil) → hipotiroidism și gușă la nou născut;
- Beta-adrenolitice neselective (propranolol etc) → hipoglicemie, dispnee (prin bronhoconstricție), bradicardie la nou-născut;
- Diuretice tiazide (hidroclorotiazidă-Nefrix®) → hiperglicemie → diabet la nou-născut;

- Hipnotice barbiturice, la doze mari → deprimare a SNC și respiratorie (deprimarea centrului respirator bulbar), precum și sindrom de abinență la nou-născut, în caz de tratament mai îndelungat la femeia gravidă;
- Neuroleptice clasice antidopaminergice, la doze mari → sindrom extrapiramidal neonatal;
- Salicilați (acid acetilsalicilic) în doze medii și mari → efect antiagregant plachetar și hipoprotrombinant → hemoragii fetale și neonatale.
- Antihipertensive antagoniști ai receptorilor angiotensinici AT-1 (candesartan, eprosartan, irbesartan, telmisartan, valsartan) → efecte secundare ale angiotensinei asupra receptorilor AT-2 rămași neblocați, receptori ce predomină în placentă → efect antiproliferativ și de reducere a creșterii.

Suferințe fetale și accidente obstetricale (Perioada prenatală și obstetricală)

A. Stimulante motilității uterine

Pot provoca avort sau asfixie, cu consecințe grave imediate sau/și tardive:

Exemple:

- ocitocice (oxitocina, ergometrina-Ergomet[®], metilergometrina, dinoprostum=PGF₂alfa=Prostin F₂[®], dinoprostomum=PGE₂=Prostin E₂[®]);
- sparteină (antiaritmie, clasa I A);
- antiulceroase, analogi ai PGE₁ și PGE₂, cu efect secundar ocitocic (misoprostol-Cytotec[®]);
- beta-adrenolitice neselective (propranolol etc), cu efect secundar ocitocic prin mecanism beta 2-litic;
- parasimpatomimetice (pilocarpina-Isoptocarpine[®], neostigmina- Miostin[®] etc);
- purgative de contact, iritante, antrachinone din Rhamnus frangula, administrate repetat (asociate în produsele Carbocif[®], Cortelax[®], Laxatin[®], Normoponderol[®]).

B. Inhibitoarele motilității uterine

Pot induce oprirea travaliului:

Exemple:

- tocolitice beta-2 adrenomimetice (isoxsuprina-Duvadilan[®], hexoprenalina-Gynipral[®], fenoterol-Partusistem[®]);
- analgezice opioide (morfină etc) produc hipertonie și reduc contracțiile;
- anestezice generale i.v. și inhalatori;
- antiinflamatoare nesteroidiene (acid acetilsalicilic, fenilbutazona, indometacina etc), prin inhibarea biosintezei de prostaglandină ocitocică PGF-2 alfa;
- beta 2 - adrenomimetice antiastmatice (izoprenalina-Bronhodilat[®], orciprenalina-Alupent[®], terbutalina-Bricanyl[®], salbutamol, fenoterol-Berotec[®] etc);
- deprimante ale SNC (sulfat de magneziu inj. etc).

2.4.3.2.4. Medicament - perioada de alăptare (sugar)

Unele medicamente, administrate la mama ce alăptează, pot trece în laptele matern, provocând efecte adverse la sugar. Altele pot reduce sau suprima lactația. În

cazul în care unul dintre aceste medicamente este indispensabil pentru mamă, trebuie întrerupt temporar alăptatul la sân, pe o durată stabilită în funcție de medicament. Este necesar ca mama să fie informată în acest sens.

Toate medicamentele, ce provoacă defecte fiziologice la făt și nou-născut și sunt contraindicate la gravidă, pot produce efecte adverse și la sugar; *excepție: aminoglicozidele* (deoarece nu se absorb din tubul digestiv al sugarului; totuși pot provoca dismicrobism intestinal cu tulburări ale tranzitului; în consecință este precaut a se întrerupe alăptarea).

A. Medicamente ce pot produce efecte adverse la sugar, particularitățile de manifestare și atitudinea corectă.

Exemple:

- Antibiotice și chimioterapice:
 - cloramfenicol, nivele sanguine mici → afectarea măduvei osoase hematoformatoare, dar insuficiente pentru sindromul cenușiu; *atitudinea corectă*: contraindicație;
 - peniciline, chiar la concentrații mici → sensibilizare alergică și candidoze; *atitudine corectă*: întreruperea temporară a suptului;
 - tetraciline → dismicrobism intestinal cu tulburări digestive precum și afectarea mugurilor dentari (cu toate că o bună parte chelează cu ionul Ca²⁺ în lapte și astfel absorbția la sugar este diminuată); *atitudine corectă*: contraindicație;
 - metronidazol → vomă, tulburări neurologice, deprimare medulară; *atitudine corectă*: întreruperea alăptatului trei zile (= 5 T1/2) pentru o doză;
 - amantadina (antivirotic) → vomă, retenție urinară, erupții cutanate; *atitudine corectă*: contraindicație;
- Analgezice - antipiretice: paracetamol → methemoglobinemie cu cianoză (favorizată de o deficiență de methemoglobinereducată); *atitudine*: administrare cu precauție și sub supravegherea atentă a sugarului;
- Analgezice - antipiretice, antiinflamatoare: acid acetilsalicilic → hemoragii, tulburări respiratorii, acidoză, colaps, purpură; *în doze ocazionale, este considerat sigur*;
- Analgezice morfinomimetice: morfină inj., în uz clinic, ajunge ca atare, nebiotransformată, în cantități nesemnificative la sugar;
- Antitusiv: codeina p.o. (65 mg - 200 mg; 65 mg x 1-2 sau 32 mg x 6 / zi) atinge *niveluri prea joase pentru a cauza probleme, la sugar*;
- Antiastringice: teofilina=Miofilin[®] p.o. (200 mg aminofilină qid) realizează în lapte niveluri de 70% din nivelurile plasmatiche maternale → hiposomie, iritabilitate; *atitudine corectă*: întreruperea temporară a alăptării;
- Anticoagulante orale cumarince, la concentrații sanguine maternale înalte → accidente hemoragice favorizate de traumatisme; warfarina pare a prezenta siguranță; *heparina nu trece în lapte*;
- Antiepileptice: asocierea fenitoinei + fenobarbital → methemoglobinemie → cianoză (la 4 zile de viață și 5 zile după supt); *atitudine corectă*: contraindicația alăptarea;
- Antipsihotice: litiul (indice terapeutic mic); *atitudine corectă*: contraindicația alăptarea;
- Antitiroidiene: ioduri p.o. (Nal. 325 - 650 mg x 2) → supresie tiroidiană și alergie cutanată cu rash; *atitudine corectă*: contraindicația alăptarea;

- Anxiolitice benzodiazepine: diazepam p.o. (10 mg x 1-6 /zi) → letargie; nivelurile serice la sugar, inițial înalte, scad după 6 zile, probabil datorită instalării inducției enzimatice; *atitudine corectă*: întreruperea temporară a alăptării;
- Glucocorticosteroidi, la doze mari → insuficiență corticosuprarenală cu întârzierea creșterii; *atitudine corectă*: contraindicată alăptarea;
- Purgative de contact, iritante: bisacodil[®] în produse ca Bicolax[®], Bisacodil[®], Dulcolax[®], Laxatol[®], Laxamag[®], Stadalax[®], antrachinone în produse ca Laxatin[®], Cortelax[®], Carbocif[®], Rhammolax[®], Normoponderol[®]; senna în produse ca Regulax[®], Rixative[®], Tisaven[®]; cascara, aloe etc., în doze mari și repetat → diaree la sugar; *atitudine corectă*: contraindicată.

B. Medicamente ce suprimă lactația și sunt contraindicate sau indică hrană suplimentară.

Exemple:

- Antispastice parasimpatolitice tip atropină (atropina în Lizadon[®], butilscolpamoniu-Buscopan[®], Scobutil[®], propantelina, fenipiramida în Pfafen[®] etc.) → hiposecreție glandulară, cu reducerea secreției lactate;
- Antiparkinsoniene dopaminergice (levodopa, amantadină, pergolid, bromocriptină) → scăderea secreției de prolactină cu supresia lactației; bromocriptina este utilizată pentru supresia lactației, cu o eficacitate mai înaltă comparativ cu hormonii estrogeni;
- Contraceptive orale (estrogeni + progestative), chiar la doze mici → efect estrogenic, cu reducerea lactației, la unele femei;
- Diuretice (hidroclorotiazidă-Nefrix[®], furosemid etc) → hipohidremie cu supresia lactației; pot fi utilizate pentru supresia lactației, în locul estrogenilor;
- Hormonii estrogeni (estradiol etc), la doze mari → supresia lactației, prin mecanism estrogenic; utili în acest scop.

2.4.3.3. Medicament - patologie

Anumite medicamente sunt contraindicate într-o anumită patologie sau trebuie administrate cu prudență, monitorizând funcția respectivă afectată.

2.4.3.3.1. Medicament - insuficiență renală

Medicamentele contraindicate în insuficiența renală fac parte din următoarele categorii:

- medicamente nefrotoxice,
- medicamente ce potențează insuficiența renală: prin scăderea filtrării glomerulare sau prin retenție hidrosalină.

Exemple:

- Antibiotice și chimioterapice, cu epurare preponderent renală și toxicitate renală mare sau foarte mare:
 - aminoglicozide (amikacina, gentamicina, kanamicina, streptomicina, tobramicina);
 - amfotericina B;
 - polimixine (colistina);
 - vancomicina.
- Litiiu (săruri) → agravare, prin efect nefrotoxic (tubulopatii cronice cu sindrom toxic tip Fanconi, manifestat cu poliurie și polidipsie);

- Clonidina (antihipertensiv) → potențează insuficiența renală, prin scăderea filtrării glomerulare, consecință a vasodilatației; *atitudine corectă*: se monitorizează ureea și creatinina sanguină;
- Inhibitorii enzimelor de conversie (captopril, enalapril etc) → potențează insuficiența renală, prin scăderea filtrării glomerulare, ca urmare a diminuării controlului retroactiv exercitat de angiotensina II asupra filtrării glomerulare; *atitudine corectă*: se monitorizează funcția renală;
- Antiinflamatoare nesteroidiene (acid acetilsalicilic, fenilbutazonă etc) potențează insuficiența renală, indirect, prin retenție hidrosalină;

2.4.3.3.2. Medicament - disfuncție hepatică

Medicamentele contraindicate în disfuncție hepatică sunt:

- hepatotoxice,
- cele epurate predominant hepatic.

Exemple:

- Cimetidină (antiulceros) → hepatită, icter;
- Fenotiazine neuroleptice (clorpromazina etc.) → toxicitate hepatică;
- Fenitoină (antiepileptic) → icter;
- Metildopa-Aldomet[®], Dopegyl[®] (antihipertensiv) → toxicitate hepatică cu hepatită;
- Octreotid-Sandostatim[®] (antiulceros, analog al somatostatinei, indicat în gastrinoame) → hiperbilirubinemie, hepatită;
- Paracetamol (analgezic - antipiretic) → citoliză hepatică → necroză cu hepatită acută și icter;
- Teofilină (antiastmatic), fiind epurată hepatic, timpul de înjumătățire crește de cca 10 ori în insuficiența hepatică (T1/2 de insuficiență hepatică = 60 ore; T1/2 normal = 6 ore);

- Antibiotice și chimioterapice

- amoxicilina + acid clavulanic → hepatită colestatică;
- cefalosporine → hepatită colestatică și citolitică;
- eritromicina → hepatită colestatică, de tip imunologic;
- griseofulvina → hepatită colestatică;
- ketoconazol → hepatită citolitică, fulminantă uneori;
- metronidazol → hepatită citolitică;
- nitrofurantoina → hepatită colestatică, de tip imunologic; hepatită cronică, ciroză +/- fibroză pulmonară;
- rifampicina + izoniazida → hepatită colestatică;
- tetraceline i.v., doze mari → hepatotoxicitate cu hepatită citolitică și colestatică, steatoză microveziculară.

2.4.3.3.3. Medicament - insuficiență cardiacă

Medicamentele contraindicate în insuficiența cardiacă decompensată sau la limită sunt:

- deprimantele funcției inotrope,
- cele ce agravează insuficiența cardiacă prin hiperpotasemie sau potențează toxicitatea cardiotonicelor prin hipopotasemie.

Exemple:

- Beta-adrenolitice (tip propranolol) → efect inotrop negativ;
- Blocanțele canalelor de Ca^{2+} (în special de tip verapamil-Cordamil®, Isoprin®) → efect inotrop negativ;
- Antihipertensivele IEC (tip enalapril) și antagoniștii AT-1 (tip sartani) pot agrava insuficiența cardiacă, prin hipopotasemie;
- Potasiul (săruri) → agravează insuficiența cardiacă prin hiperpotasemie;
- Litiu (săruri) → potențează toxicitatea cardiotoxice prin hipopotasemie.

2.4.3.3.4. Medicament - atopie sau sensibilizare

Medicamentele contraindicate la indivizi atopici sau sensibilizați sunt cele cu potențial alergizant. Reacțiile alergice declanșate sunt în majoritatea cazurilor manifestate clinic prin erupții cutanate de diferite forme.

Exemple (vezi și Anexa: RA de semnalat imediat):

- Acetaminofen (vezi: paracetamol);
- Acid acetilsalicilic (salicilați) → eritem nodos, pigmentat fix și polimorf; purpură; porfirie;
- Barbiturice (hipnotice) → erupție buloasă seroasă, eritem pigmentat fix și polimorf; purpură, porfirie; *dermatită exfoliativă* (cu frison, febră, eventual deces); *necroză epidermică toxică (letală)*;
- Bromuri (săruri sedative) → erupție acneiformă aseboareică și buloasă seroasă, eritem nodos;
- *Atentie!* unele substanțe medicamentoase sunt sub formă de bromuri; *de ex.* unele antispastice parasimpatolitice (scopolamina, butilscolopamina, otilonium).
- Chinidină (antiaritmice) → erupție lichenoidă, purpură; dispnee; hTA până la colaps (cinconism);
- Contraceptive orale → erupție acneiformă aseboareică, eritem nodos, erupție pigmentară brună (tip boala Addison), porfirie; alopecie;
- Fenoltaleina în produse laxative - purgative ca Ciocolax®, Laxatin®, Carbocif® → erupție pigmentară, eritem polimorf;
- Fenotiazine: neuroleptice (clorpromazina, levomepromazina etc.) și antivomitive (proclorpromazina-Emetral®, tietilperazina-Torecan®) → erupție lichenoidă; *dermatită exfoliativă*; fenotiazinele neuroleptice pot produce tulburări pigmentare de culoare brun, violaceu sau gri-bleu;
- Inhibitoarele enzimei de conversie a angiotensinei (IEC) antihipertensive (captopril, enalapril etc.) → tuse uscată, erupție pruriginoasă, maculopapuloasă, *edem angioneurotic*;
- Cauza: Enzima de conversie a angiotensinei (ECA) este similară kininazei ce degradează bradikina; ca urmare, IEC inhibă degradarea bradikinei, crescând astfel concentrația de bradikinină, cu stimularea biosintezei de prostaglandine vasodilatatoare PGE_2 și PGI_2 ;
- Ioduri → sensibilizare la iod, cu erupție acneiformă aseboareică și buloasă seroasă, eritem nodos;
- Paracetamol (derivat de anilidă, analgezic - antipiretic) → eritem pigmentat fix;
- Pirazolidinone antiinflamatoare (fenilbutazona etc) → erupție lichenoidă, *necroză epidermică toxică (letală)*;

- Pirazolone analgezice - antipiretice (aminofenazona, propifenazona, metamizol = noraminofenazona-Algocalmin®) → eritem polimorf, eritem pigmentat fix, purpură;
- Peniciline (ampicilina etc) → erupție eczematoidă pruriginoasă, eritem polimorf, *dermatită exfoliativă, necroză epidermică toxică (letală)*;

Atentie! Sensibilizarea încrucișată în grupul beta - lactamelor este potențială; astfel sensibilizarea la penicilina G poate antrena reacții alergice la peniciline semisintetice și chiar la cefalosporine;

Penicilina G injectabilă poate declanșa șocul *anafilactic*.

- Sulfamide antimicrobiene (inclusiv cotrimoxazol) → erupție eczematoidă pruriginoasă, buloasă seroasă, eritem nodos, pigmentat fix, *dermatită exfoliativă*; fotoreacții.

Formele mai grave de reacții alergice sunt mai rare, dar unele pot fi letale.

2.4.3.3.5. Medicament - patologii diverse

În cadrul contextului farmacoterapeutic, pe lângă precauțiile și contraindicațiile raportate la patologia insuficiențelor vitale (IR, IH, IC) și terenului atopic, fiecare grupă farmacodinamică și substanță medicamentoasă are contraindicații particulare, raportate la anumită(e) patologie(ii).

Exemple (vezi și Anexa: Contraindicații ale medicamentelor în diverse patologii):

- Acidul acetilsalicilic este *CI* în: astm bronșic, ulcer gastro-duodenal, retenție hidrosalină, diateză hemoragică, intervenție chirurgicală (sistare cu o săptămână înainte), viroze febrile la copil mic sub 4-5 ani (risc de sindrom Reye);
- Antiaritmicele amidaronă (clasa III) conține și eliberează iod; de aceea este *CI* în: distiroidii;
- Antiastmaticele adrenominetice beta-2 (bambuterol-Bambec®, clenbuterol-Spiropent®, fenoterol-Berotec®, salbutamol-Ventolin®, salmeterol-Serevent® terbutalina-Ayrone®, Bricanyl®) pot induce hiperglicemie și trebuie administrate cu prudență în: diabet;
- Antiastmaticul bronhodilatator antagonist al adenozeinei, teofilina și derivatul său aminofilina-Miofilin®, sunt excitante SNC și proulcerigene; de aceea sunt *CI* în: epilepsie, hipertiroidie, anxietate, insomnie, ulcer gastroduodenal;
- Antiastmaticele corticosteroizi au efect imunosupresiv și în consecință, pe cale respiratorie, sunt *CI* în caz de infecții bronșice sau pulmonare (inclusiv TBC);
- Antiacidele sunt *CI* în hemoragii, perforații gastrice, abdomen acut;
- Antidiareicele antipropulsive opioide (loperamid-Imodium®) sunt *CI* în diaree de etiologie infecțioasă sau parazită, deoarece favorizează menținerea factorului patogen;
- Antiinflamatoarele nesteroidiene induc retenție hidrosalină și sunt *CI* în: insuficiență renală și HTA;
- Antispastice parasimpatolitice (atropina, butilscolopamina, propantelina, fenipiramina - în Pfafen®, antiluceroase hiposecretoare gastrice parasimpatolitice (pirenzepina-Gastrozepin®), antihistaminice H1 fenotiazine (prometazina-Romergan®), antidepresive amine tricyclice sedative (amitriptilina, doxepina), neuroleptice fenotiazine sedative (clorpromazina, levomepromazina), antiparkinsoniene anticolinergice (tip trihexifenidil-Romparkin®) sunt *CI* în: glaucom, retenție urinară, adenom de prostată, constipație cronică rebelă;

- Beta-adrenoliticele neselective (tip propranolol) având efecte secundare de tip antagonist beta-2, sunt CI în: astm bronșic, insuficiență circulatorie periferică; se dau cu precauție posologică în diabet;
- Diureticele tiazide (hidroclorotiazida-Nefrix®) au ca efecte secundare hiperglicemie, hipocolesterolemie, hiperuricemie, hipocalcémie și în consecință sunt CI în: diabet, hiperlipemie, gută, hiperparatiroidism;
- Expectoranțele bronhosecretostimulante sunt iritante ale mucoaselor și sunt CI în: gastrită, ulcer gastroduodenal;
- Expectorantul guaifenesină (Trecid®) are efect secundar miorelaxant și este CI în: miastenie;
- Laxativele lubrefiante tip ulei de parafină, în administrare cronică, antrenează eliminarea vitaminelor liposolubile (A, D, K) și sunt CI în: hipovitaminoze A, D, K;
- Paracetamol la doze mari este toxic hepatic și este CI în: insuficiență hepatică;

2.4.3.4. Interacțiuni medicament - medicament

La asocierea *in vitro* (în seringă sau în sacii de perfuzie) pot să intervină reacții chimice, urmate de inactivarea medicamentelor și pierderea eficacității sau chiar apariția de compuși toxici. Aceste asocieri sunt contraindicate, reprezentând *incompatibilități*. Aceste incompatibilități sunt tratate la capitolul: "Informarea și Consilierea pacientului privind prescripția farmacoterapeutică".

La *asocierea medicamentelor in vivo* (în organism), pot să apară interacțiuni, multe cu răsunet clinic, fiind soldate cu sinergism de potențare urmat de efecte de supradozare sau cu antagonism manifestat prin diminuarea eficacității. Mecanismele apariției pot fi: farmacocinetice, farmacodinamice sau farmacotoxicologice.

Având în vedere importanța, extinderea și complexitatea acestei probleme farmacoterapeutice, subiectul este dezvoltat aparte, la punctul următor: Cercetarea interacțiunilor medicamentoase.

2.5. CERCETAREA INTERACȚIUNILOR MEDICAMENTOASE

Cercetarea interacțiunilor medicamentoase are în vedere următoarele aspecte:

- Interacțiuni *in vivo* medicament - medicament, prescrise pe aceeași rețetă sau pe prescripții paralele la același pacient;
- Interacțiuni *in vivo* medicament prescris - automedicație (OTC);
- Interacțiuni medicament - medicament *in vitro* (în seringă, flacoane sau saci de perfuzie), manifestate ca incompatibilități;
- Interacțiuni medicament - ambalaj (seringă, flacon sau sac de perfuzie);
- Interacțiuni medicament - alimente, alcool, tabac, radiații solare, intervenție chirurgicală.

Aici dezvoltăm exclusiv primul aspect. Celelalte aspecte sunt prezentate la capitolul următor: Informarea și consilierea pacientului, privind prescripția farmacoterapeutică (vezi și Anexele: Interacțiuni medicament - medicament *in vitro* și Interacțiuni medicament - alimente).

Interacțiunile medicament - medicament *in vivo* pot să survină la asocierea medicamentelor prescrise pe aceeași rețetă sau pe rețete paralele.

Asocierile medicamentelor *in vivo* sunt utile pentru tratarea concomitentă a mai multor boli sau simptome, precum și în sensul potențării eficacității sau/și reducerii efectelor secundare.

Numeroase asocieri pot determina interacțiuni soldate cu:

- a) creșterea controlabilă a acțiunii farmacodinamice sau diminuarea efectelor adverse (asocieri urmărite în terapeutică);
- b) diminuarea acțiunii farmacodinamice sau exacerbarăa efectelor adverse și riscului de toxicitate (asocieri evitate).

Interacțiuni din aceste categorii, abordate pe criterii farmacologice, sunt prezentate în Anexa: Interacțiuni medicament-medicament *in vivo*.

Analiza științifică a prescripției medicale farmacoterapeutice urmărește depistarea prezenței, nedorite dar posibile, a unor asocieri cu interacțiuni din categoria a doua, interacțiuni care sunt contraindicate sau asocierea se face cu precauții.

În acest capitol, sunt date unele exemple utile pentru activitatea farmacistului din farmacia de comunitate, privind depistarea și modalitatea de soluționare a interacțiunilor medicament - medicament *in vivo*.

Exemple de asocieri cu interacțiuni medicament - medicament, contraindicate (vezi și anexa:: Interacțiuni medicament - medicament *in vivo*):

- Antibiotic bactericid (peniciline, aminoglicozide etc.) + antibiotic bacteriostatic (tetraciline etc.) = antagonism de efect → reducerea efectului bactericid;
- Antihipertensiv cu efect secundar de retenție hidrosalină (exceptie inhibitoarele enzimelor de conversie a angiotensinei și antagoniștii AT-1) + antiinflamator AINS sau AIS = sinergism de potențare a efectului secundar → reducerea efectului antihipertensiv;
- Antidiabetic oral + diuretic tiazidic (hidroclorotiazida-Nefrix®) = antagonism de efect (tiazidele au efect hiperglicemiant și reduc efectul hipoglicemiant al antidiabeticelor) → risc de comă diabetică;
- Antidiabetic oral + antiastmatic adrenomimetic beta-2 selectiv, sistemic = antagonism de efect (adrenomimetic beta-2 au efect hiperglicemiant și reduc efectul hipoglicemiant al antidiabeticelor) → risc de comă diabetică;
- Antiastmatic adrenomimetic beta-2 selectiv (salbutamol, terbutalină, fenoterol etc.) + beta-adrenolitic neselectiv tip propranolol (ca antihipertensiv, antianginos sau antiaritmie) = antagonism competitiv pe receptorii beta-2 → diminuarea efectului antiastmatic bronhodilatator;
- Antialergic fenotiazinic (prometazina-Romergan®) sau antidepresiv amină tricloică sedativă (amitriptilina, doxepina) sau antipsihotic fenotiazinic (clorpromazina, levomepromazina etc) sau antiparkinsonian anticolinergic (trihexifenidil-Romparkin® + antispastic parasimpatolitic (atropină, butilscolamină etc.) = sinergism de potențare a efectului anticolinergic → sindrom anticolinergic (blocaj parasimpatic);
- Antidepresiv inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (ISRS: citalopram, fluoxetină, fluvoxamină, paroxetină, sertralina) + alt medicament serotoninergic (tramadol, petidină, antidepresive, anorexigene centrale serotoninergice, tip fenfluramină) = sinergism de potențare serotoninergică → sindrom serotoninergic;
- Hipocolesterolemiant inhibitor al HMG-CoA reductazei (statină: atorvastatină, lovastatină, simvastatină) + fibrati (gemfibrozil) sau macrolide (eritromicină, claritromicină), antimicotice azoli (ketokonazol), ciclosporină A = sinergism de potențare a reacțiilor adverse ale statinelor, prin mecanism farmacodinamic sau

farmacocinetic consecutiv inhibiției enzimatice (CYP3A4) încrucișate crescut de miopatie doză – dependentă cu evoluție spre rabdomioliză posibil fatală.

Exemple de asocieri cu interacțiuni medicament – medicament *in vivo*):
cu precauții (vezi și Anexa: Interacțiuni medicament – medicament *in vivo*):

- Glicozizi cardiotonici, anticoagulante cumarinice sau statine + colestiramină-
Cholestiramin[®] (hipocolesterolizant, de tip rășină adsorbantă, neabsorbabilă digestiv, secheștrantă a acizilor biliari din intestin, poate sechestra și substanțe medicamentoase, eliminându-le prin scaun) = antagonism fizico-chimic → reducerea dozei absorbite și scăderea eficacității cardiotonice. *Consiliere:* administrarea disociată, la interval de minim 4 ore;

- Antidiabetic oral + beta-adrenolitic neselectiv (prescris pentru efect antihipertensiv, antianginos sau antiaritmie) = sinergism de potențare a efectului hipoglicemiant → risc de comă hipoglicemică; asocierea este acceptată cu precauția reducerii dozei de antidiabetic, sub monitorizarea glicemiei. *Aviz farmaceutic, după verificarea respectării precauțiilor posologice;*

- Antiepileptic + contraceptiv oral = antagonism farmacocinetic consecutiv inducției enzimatice încrucișate generată de antiepileptic (fenobarbital, primidonă, fenitoină, carbamazepină) → metabolizare ridicată cu scăderea eficacității contraceptivului; *Consiliere:* aplicarea și a altei măsuri contraceptive.

Interacțiunile cu răsunet clinic, la asocierea medicament – medicament, sunt prezentate în detaliu, în Anexă.

3. FINALITATEA ANALIZEI ȘTIINȚIFICE A PRESCRIȚIEI

Finalitatea analizei științifice a prescripției medicale rezidă în:

- a) informarea medicului de familie al pacientului asupra unei eventuale erori sau/și interacțiuni medicamentoase și consultarea cu acesta în privința măsurii corecte;
- b) consilierea pacientului privind: modul de administrare, reacțiile adverse previzibile de raportat imediat, contraindicațiile și precauțiile ce se impun, asocierile contraindicate (incluzând alimente, alcool, medicamente OTC).

CAPITOLUL V

INFORMAREA ȘI CONSILIEREA PACIENTULUI PRIVIND PRESCRIȚIA FARMACOTERAPEUTICĂ

Aurelia Nicoleta Cristea

1. Posologie (doze, ritm, durată) – 114
2. Modul de administrare – 115
 - 2.1. Cale de administrare și modalitate corectă de abordare – 115
 - 2.2. Timpul optim de administrare – 115
 - 2.2.1. Timpul optim raportat la mese – 115
 - 2.2.2. Timpul optim raportat la bioritmul circadian – 117
- 2.3. Farmacoterapie ce nu se sistează brusc – 117
 - 2.3.1. Medicamente ce nu trebuie sistate brusc – 117
 - 2.3.2. Tipuri de reacții adverse ce apar la sistarea bruscă a farmacoterapiei – 118
3. Reacții nedorite ale medicamentelor – 120
 - 3.1. Reacții adverse (RA) previzibile, de raportat imediat – 120
 - 3.2. Efectele medicamentelor asupra colorației fecalelor și urinii (discolorații) – 121
4. Precauții și contraindicații – 122
5. Asocieri contraindicate sau cu precauții – 123
 - 5.1. Incompatibilități *in vitro* – 124
 - 5.1.1. Medicament – medicament *in vitro* (în seringă, sac de perfuzie) – 124
 - 5.1.2. Medicament – ambalaj (flacon, seringă, sac de perfuzie) – 125
 - 5.2. Interacțiuni *in vivo* – 126
 - 5.2.1. Medicament – medicament, prescrie – 126
 - 5.2.2. Medicament prescrie – medicament OTC – 128
 - 5.2.3. Medicament – alimente – 129
 - 5.2.4. Medicament – alcool – 132
 - 5.2.5. Medicament – tabac – 133
 - 5.2.6. Medicament – radiații solare – 134

Activitatea de asistență farmaceutică (farmaceutical care), în înțelesul modern, cuprinde serviciul de eliberare a medicamentelor prescrise pe rețetă, însoțit de informarea și consilierea pacientului referitor la aspectele prezentate în continuare.

1. POSOLOGIE (DOZE, RITM, DURATĂ)

Dozele, ritmul (intervalul dintre doze) și durata tratamentului reprezintă un subiect asupra căruia farmacistul este obligat să informeze pacientul în cazul medicamentelor eliberate fără prescripție (OTC = over the counter) și să reinformeze pacientul, după informarea dată de medic, în cazul medicamentelor eliberate pe bază de prescripție medicală.

Farmacistul trebuie să facă precizările corespunzătoare și să lămurească pacientul asupra importanței unei complianțe perfecte, în cazul anumitor medicamente, care au restricții privind *doza maximă/24 ore și/sau durata minimă sau maximă a tratamentului*.

Exemple:

- Paracetamol (OTC), analgezic – antipiretic, nu trebuie luat peste doza maximă de 3 g/24 ore și peste durata maximă de 5 zile (fără rețetă), pentru a evita instalarea efectelor toxice hepatice;
- Carbonat de calciu antiacid, care la doze mai mari de 2g/o dată și 8g/24 ore antrenează efect rebound acid;
- Spirulină, maxim 45 g/zi (=2g/zi acizi nucleici); doze mai mari cresc uricemia și favorizează litiaza renală cu urați, ca urmare a metabolizării conținutului ridicat de acizi nucleici;
- Buspirona - Bu-Spar® , Stressigal®, anxiolitic cu mecanism de reducere a tonusului serotoninergic, maxim 60 mg/zi;
- Tramadol, analgezic opioid cu mecanism mixt, nu trebuie prescris și administrat peste doza maximă de 400 mg/24 ore la adult și 300 mg/24 ore la vârstnic, pentru a evita manifestarea efectelor secundare de tip adrenergic și serotoninergic, ce pot rezulta din mecanismul de acțiune analgezică de tip monoaminergic (adrenergic și serotoninergic) spinal, manifestat la nivelul căilor descendente inhibitoare ale durerii;
- Selegilina (Jumex®), antiparkinsonian dopaminergic, nu trebuie prescrisă și administrată peste doza maximă de 10 mg/24 ore, pentru a evita apariția efectelor secundare de tip amfetaminic, datorate metabolitelor amfetamină și metamfetamină;
- Dihidralazina (Hipopresol®), antihipertensiv vasodilatator musculotrop, nu trebuie prescrisă și administrată peste doza maximă de 200 mg /24 ore, pentru a evita manifestarea efectelor adverse de tip colagenoze (poliartrită reumatoidă și lupus eritematos diseminat);
- O beta-lactamină administrată în angină nu trebuie oprită prematur după 48 ore, când dispare durerea și disfgia, ci tratamentul trebuie continuat până la dispariția simptomelor, pe toată durata prescripției.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

2.1. CALE DE ADMINISTRARE ȘI MODALITATE CORECTĂ DE ABORDARE

Corelația între indicațiile *intern* și *extern*, căile de administrare naturale și etichetele corespunzătoare este următoarea:

- D.S. *intern* se etichetează cu etichetă *albastră* și corespunde căilor de administrare: *per os, sublinguală*;
- D.S. *extern* se etichetează cu etichetă *roșie* și corespunde căilor de administrare: *cutanată, oculară, intranasală, intrarectală, intravaginală, uretrală*.

Modalitățile de abordare și administrare corectă, pe diferitele căi, reprezintă un subiect important în cadrul informării pacientului de către farmacist și sunt prezentate în Anexă (Ghid OMS, 1994).

2.2. TIMPUL OPTIM DE ADMINISTRARE

Unele grupe farmacoterapeutice sau/și medicamente au un anumit moment optim de administrare, raportat la timpul meselor sau la bioritmul circadian.

2.2.1. Timpul optim raportat la mese

➤ **Regula generală** a administrării medicamentelor, per os, raportat la timpul meselor, prevede următoarele:

- În general, dacă nu există altă recomandare, medicamentele trebuie să fie administrate *pe stomacul gol, adică între mese* (respectiv cu circa 1 oră înainte de masă și la circa 2 -3 ore după masa anterioară), în scopul favorizării absorbției și biodisponibilității per os, printr-un contact direct cu mucoasele absorbante ale tubului digestiv și prin evitarea interacțiunilor cu alimentele, cât și cu aciditatea sucului gastric și enzimele digestive;
- La unele substanțe medicamentoase, absorbția și biodisponibilitatea per os sunt diminuate foarte mult în prezența alimentelor. În aceste cazuri, regula generală de administrare *pe stomacul gol* devine obligatorie.

exemple:

- antihipertensivele inhibitoare ECA, administrate în forma activă, cum este captopril (biodisponibilitatea per os este ~ 70% pe nemâncate și se reduce la 30 - 40 % în prezența alimentelor); *atenție!* inhibitoarele ECA administrate în formă de ester, de tip enalapril (Enap®, Renitec®) se deosebesc prin avantajul că alimentele nu le influențează absorbția;
- pirenzepin (Gastrozepin®, Prehexal®), inhibitor al secreției gastrice, parasiptolitic (fiind slab lipofil are un coeficient de absorbție redus și o biodisponibilitate per os de ~ 30% pe nemâncate, iar în prezența alimentelor aceasta devine nesemnificativă);

- Unele substanțe medicamentoase antiulceroase se transformă în produși activi protectori la nivelul leziunii ulceroase, exclusiv în mediul acid gastric ($\text{pH} < 3,5$) și este obligatorie administrarea pe stomacul gol, înainte de mese; astfel sunt: sucralfat (Sucralan®) și subcitat de bismut coloidal (De-Nol®);
- Regula generală este expresă în cazul formelor farmaceutice *enterosolubile*, care trebuie să ajungă fără întârziere, în intestin, unde sunt programate să elibereze substanța activă, care este fie iritantă a mucoaselor, fie degradabilă în mediul acid gastric (de ex. formele enterosolubile cu antiulcerosul *omeprazol*);
- *Excepție* de la această regulă generală fac substanțele medicamentoase *iritante* ale mucoaselor (neincorporate în forme farmaceutice enterosolubile) și care se absorb preponderent la nivel intestinal; acestea trebuie administrate *pe stomacul plin, adică imediat după masă*, pentru a reduce contactul direct cu mucoasa gastrică.
exemple: acidul *acetylsalicilic*, *antiinflamatoarele nesteroidiene*, *corticosteroizii*, *cardiotonicele digitale*, *teofilina* și *aminoflina*, *sărurile de fier antianemice*, *sărurile de potasiu*
- **Indicații precise privind momentul administrării per os, raportat la mese,** prezintă câteva grupe farmacoterapeutice.

Exemple:

- *Înainte de mese, cu 30 de minute:* *antispatice*, anorexigene, orexigene, stimulantele secreției gastrice, hipoglicemizante, coleretice, hepatoprotectoare;
- *Dimineața, înainte de micul dejun, cu 30 de minute:* purgative, antihelmintice, diuretice;
- *În timpul sau imediat după mese:* substituenții secreției gastrice (acid clorhidric, pepsină);
- *După mese, la 30 - 120 minute:* antiacide (la timpul durerii postprandiale), enzime digestive pancreatice de substituție, colecistochinetice, hipocolestoleremizante.
- **Recomandări diferite, privind momentul administrării per os, raportat la mese, în cadrul unei grupe farmacoterapeutice,** este posibil să aibă unele grupe farmacodinamice și/sau medicamente.

Exemple în grupa antiulceroaselor:

- *Antiacidele*, după mese, la 1/2 - 2 ore, funcție de orarul apariției durerii postprandiale;
- Inhibitorii secreției gastrice, *antihistaminice H2* (tip *cimetidină*), administrare neraportată la mese, deci în conformitate cu regula generală, adică pe nemâncate, între mese sau o doză unică seara la culcare (moment optim raportat la bioritmul circadian);
- Inhibitorii secreției gastrice, *inhibitori ai pompei de protoni* (tip *omeprazol*) fiind degradabile în mediul acid gastric, se află în unele produse în *forme farmaceutice filmate, enterosolubile* (*Glaverol*®, *Losec*®, *Losec Mups*®) care se administrează pe nemâncate (între mese); formele farmaceutice nefilmate, ar trebui administrate după masă, când aciditatea gastrică este diminuată de alimente; această măsură este necesară numai la începutul tratamentului, deoarece pe parcursul tratamentului, prin inhibarea pompei de protoni, pH-ul gastric crește chiar pe nemâncate și biodisponibilitatea per os de asemenea;
- Pansamentele gastrice, înainte de mese;
- Protectorile și stimulatoarele regenerării mucoasei gastroduodenale: *sucralfat* (Sucralan®) și *subcitat de bismut coloidal* (De-Nol®), înainte de mese, cu 20 - 30

de minute; acest moment este nu numai optim ci obligatoriu, deoarece metabolizii activi ai acestor substanțe se formează exclusiv în mediul acid gastric (la un pH < 3,5)

2.2.2. Timpul optim raportat la bioritmul circadian

Unele grupe farmacoterapeutice au eficiență crescută la un moment de administrare, optim, în raport cu bioritmul circadian, favorabil în corelație cu mecanismele fiziopatologice implicate.

Exemple:

- *Seara, la culcare*
 - antiulceroase inhibitoare ale secreției gastrice, prin mecanisme: parasimpatolice (tip *pirenzepin* = *Gastrozepin*®) și antihistaminic H2 (tip *cimetidină*); explicația: noaptea se instalează o hipertonie vegetativă parasimpatică ce antrenează secreție gastrică acidă, atât la subiecți sănătoși cât și la pacienți cu ulcer, fiind responsabilă de crizele ulceroase dureroase, din a doua parte a nopții;
 - antiastmatice, pentru profilaxia crizelor nocturne de astm bronșic, deoarece acestea sunt mai frecvente în timpul nopții; explicații: tonusul parasimpatic este crescut; efectele bronhoconstrictoare ale acetilcolinei și histaminei sunt mai pronunțate, datorită activității simpatice scăzute; nivelurile de glucocorticoizi endogeni sunt minime; eliberarea de PGF₂alfa bronhoconstrictoare este maximă la ora 4 a.m.;
- *Zua, p.m.*
 - antihipertensive simpatolitice: alfa-adrenolitice (tip *prazosin*), beta-adrenolitice (tip *propranolol*), neurosimpatolitice (tip *reserpină* și alfa-metildopa), centrale (tip *clonidină*); explicația: tonusul simpatetic este mai înalt în timpul zilei și ca urmare, ritmul cardiac și presiunea sanguină sistolică și diastolică sunt maxime la orele cca 17 și respectiv 16 p.m., atât la subiecți sănătoși cât și la pacienți cu hipertensiune primară;
- *Dimineața, la orele 6-8*
 - 2/3 din doza zilnică de glucocorticoizi, ca medicație de substituție în insuficiență corticosuprarenaliană (boala Addison), iar seara la culcare restul de 1/3; explicația: trebuie respectat bioritmul secreției corticosuprarenalei, conform căruia nivelul plasmatic de cortizol endogen este maxim la orele 6-8 (70% la orele 0-10) și minim la orele 20-24.

2.3. FARMACOTERAPIE CE NU SE SISTEAZĂ BRUSC

Tratamentul cu unele medicamente nu se întrerupe brusc, ci prin reducerea treptată a dozelor, pentru a preveni apariția unor reacții adverse grave.

2.3.1. Medicamente care nu trebuie sistate brusc

Din punctul de vedere al consecințelor opririi bruște a administrării îndelungate, se disting 3 grupe de medicamente (Dobrescu D., 1981):

a) **Medicamente ce declanșează tulburări grave la oprirea bruscă și nu trebuie întrerupte brusc** (iar bolnavii trebuie avertizați).

Exemple: anticolinergice centrale, antiepileptice (barbiturice și benzodiazepine), antihipertensive (clonidina, metildopa), antihistaminice H_2 , antiparkinsoniene anticolinergice și dopaminergice, beta-adrenoliticele la coronarieni, corticosteroizi, morfinomimetice.

b) **Medicamente ce pot provoca ocazional tulburări la oprirea bruscă.**

Exemple: hipnotice (glutetimidă, cloralhidrat), sedative (Br^-), neuroleptice, tranchilizante (meprobamat, benzodiazepine), simpatomimetice (aplicate local pe mucoasa nazală ca decongestive).

c) **Medicamente presupuse a produce tulburări la oprirea bruscă.**

Exemple: anticoagulate orale, anorexigene cu mecanism central.

2.3.2. Tipuri de reacții adverse, ce apar la sistarea bruscă a farmacoterapiei

Efectele adverse provocate de unele medicamente la încetarea bruscă a tratamentului sunt consecința intervenției unor mecanisme de adaptare fiziologică la acțiunea medicamentelor, și anume:

- mecanismul de sensibilizare ("up" reglare);
- mecanismul de feed-back negativ.

Aceste efecte adverse sunt:

- efectul de ricoșeu (efect rebound);
- sindromul de abstenință, sevraj, retragere (withdrawal sindrom);
- insuficiența funcțională glandulară.

2.3.2.1. Efectul rebound

Se manifestă la întreruperea bruscă a tratamentului, prin reapariția simptomelor bolii, uneori exacerbate.

- Este o manifestare a sensibilizării receptorilor respectivi (autoreglare "up"), după un blocaj îndelungat cu medicamente antagoniste, datorită frustrării de medietor chimic specific.

Exemple:

- ulcerul perforat, la întreruperea bruscă a unui tratament prelungit, cu anti-ulceroase de tip antihistaminice H_2 (ca cimetidina, ranitidina etc.);
- criză rebelă de angină pectorală, la întreruperea bruscă a unui tratament lung cu beta-adrenolitice (tip propranolol).
- Efectul rebound mai poate fi declanșat și indirect, prin modificarea pH-ului mediului.

Exemple:

- antiacidele alcalinizante sau neutralizante (carbonat acid de sodiu sau săruri de magneziu, calciu, aluminiu) induc un rebound acid între administrări;
- inhibitoarele secreției gastrice cu mecanism inhibitor al pompei de protoni (tip omeprazol), induc un rebound hipergastrinemic, care, în tratament foarte prelungit, poate provoca hiperplazia celulelor enterocromafine secretore de gastrină, cu pericol de dezvoltare a unor tumori carcinoidice (evidențiate pe șobolani).

În cazul medicamentelor antiacide (neutralizante sau alcalinizante), acestea neutralizează HCl sau/și alcalinizează conținutul stomacal, ridicând pH-ul. Scăderea concentrației de ioni H^+ și creșterea corespunzătoare a pH-ului induce secreția de hormon gastrină antrală, care, activând receptorii gastrinici, declanșează lanțul de reacții biologice implicat în secreția gastrică.

În cazul inhibitoarelor pompei de protoni (tip omeprazol), reboundul hipergastrinemic este inoperant în sensul transportului de protoni H^+ în lumenul gastric, din cauza blocajului pompei de protoni. Acest rebound hipergastrinemic devine operant retroactiv, la nivel local, putând antrena hiperplazie glandulară, cu risc de cancerizare.

2.3.2.2. Sindromul de sevraj

Se manifestă la întreruperea bruscă a administrării, prin apariția unor simptome diferite de suferința tratată. Este o manifestare a sensibilizării unor receptori (heteroreglare "up"), dintr-o transmisie sinaptică activatoare, modulată de transmisia în care a activat medicamentul.

Exemple: sindromul de sevraj la morfinomimetice manifestat prin simptome matologie adrenergică cardiovasculară și P-ergică algică, iar la barbiturice manifestat prin simptomatologie glutamat-ergică de excitație SNC până la convulsii.

2.3.2.3. Insuficiența funcțională

Apare când farmacoterapia instituită deprimă indirect funcția unei glande și la întreruperea tratamentului, se manifestă deficiența respectivă glandulară.

Exemplu: insuficiența corticopurarenală instalată la oprirea bruscă a unui tratament îndelungat cu glucocorticosteroizi, în doze farmacologice (antiinflamatoare, antiastmatice, imunosupresive).

Mecanismul apariției insuficienței corticopurarenale constă în următoarele: concentrațiile mari de glucocorticosteroizi inhibă, printr-un mecanism de feed-back negativ, secreția de CRF hipotalamic și ACTH hipofizar. În lipsa hormonului adrenocorticotrop (ACTH), glanda corticopurarenală nu mai este stimulată și se instalează insuficiența corticopurarenală, cu deficit în secreția hormonilor corticopurarenali. Insuficiența corticopurarenală este foarte gravă întrucât sistemul nu are depozite și în absența hormonilor corticopurarenali viața nu este posibilă.

Explicațiile de ordin farmacologic (corelația tipurilor de RA cu tipurile de medicamente și mecanismele farmacologice implicate la întreruperea bruscă a farmacoterapiei) sunt detaliate în Anexă.

3. REACȚII NEDORITE ALE MEDICAMENTELOR

3.1. REACȚII ADVERSE (RA) PREVIZIBILE, DE RAPORTAT IMEDIAT

Pacientul trebuie informat asupra reacțiilor adverse (RA) previzibile, grave sau cu frecvență semnificativă statistic (peste 5%), a căror apariție trebuie să o semnalizeze imediat medicului sau farmacistului, după caz.

Exemple (vezi și Anexa: RA previzibile de raportat imediat):

- Hemoragii (digestive): AAS, AINS, AIS și anticoagulante orale;
- Semne de iritație și eroziuni esofagiene sau/și gastrice (disfagie, dureri retrosternale, regurgitație acidă): antiosteoporotice aminobisfonați;
- Semne de toxicitate hepatică (dureri în hipocondrul drept, hepatită subacută sau acută): paracetamol;
- Semne de icter colestatic: contraceptive orale (colestază intrahepatică);
- Miastenie (anomalie de transmisie neuromusculară): diazepam, meprobamat (efect secundar miorelaxant), aminoglicozide (efect secundar antidepolarizant);
- Miopatie (efect secundar metabolic sau efect toxic)
 - fără mialgie:
 - glucocorticoizi (catabolism proteic);
 - beta-adrenolitice;
 - cu mialgie:
 - diuretice tiazide și înrudite ca indapamid (efect secundar hipokalemiant),
 - ciclosporine, fluorochinolone;

- Neuropatii cu mialgie:
 - hipokalemiant (de ex. diuretice tiazide și înrudite);
 - hipofosfatemiant;
- Rabdomiolize (efecte secundare însoțite de ischemie musculară severă, sau efecte toxice directe):
 - beta-blocante neselective tip propranolol (vasoconstricție periferică, însoțită de ischemie);
 - statinele hipocolesterolemizante inhibitori de HMG-CoA reductază (deficit în CoQ și în hem A);

Atenție specială! În caz de IR acută, diabet, alcoolism sau asociere cu fibrilație; - ibuprofen (efect toxic);

- Semne de efecte toxice cutanate (prurit, erupție acneiformă aseboareică, eritem nodos, porfirie, tulburări pigmentare tip boala Addison, alopecie): contraceptive orale;
- Erupție acneiformă aseboareică sau eczematoidă pruriginoasă: vitamina B₁₂;
- Eritem polimorf: peniciline, sulfamide, pirazolone, salicilați (AAS);
- Eritem nodos: sulfamide, salicilați (AAS);
- Eritem pigmentat fix: AAS, paracetamol, pirazolone, sulfamide, tetraciline;
- Purpură: sulfamide, pirazolone, AAS;
- Porfirie: sulfamide antimicrobiene, sulfoniluree antidiabetice, AAS;

- Tulburări pigmentare colorate:
 - brun (unghii, degete): citostatice;
 - albastru (osteom cutanat): tetraciline;
 - brun (ip boala Addison): contraceptive orale;
- Dermatită exfoliativă (însoțită de frison, febră): fenitoina, barbiturice, fenotiazine, antimalarice, săruri de aur;
- Necroliză epidermică toxică: barbiturice, fenitoina, fenilbutazona;
- RA alergice tip I anafilactic (rinită sau conjunctivită alergică, urticarie, edem Quincke, edem gloitic, astm bronșic alergic): peniciline, AAS;
- RA alergice - prin exces de bradikinină și prostaglandine - (tuse uscată, obstrucție nazală, erupții cutanate pruriginoase maculopapuloase, edem angioneurotic rar, dar grav, necesitând intervenție medicală de urgență): antihipertensive IEC;

▪ Fotoreacții

- de contact: tetraciline, sulfamide, hexaclorofen (antiseptic);
- la administrare sistemică: amiodarona, omeprazol, diuretice (tiazide și sulfonamide), fenotiazine, sulfamide, tetraciline;
- Tulburări de vedere însoțite de pigmentarea galben-brună a irisului: antimalarice (clorochina și hidroxiclorochina) în doze mari, timp foarte îndelungat (cca 3 ani) în tratamentul poliartritei reumatoide și lupusului eritematos;
- Semne de ototoxicitate:
 - cohleară (tulburări de auz, tinitus): aminoglicozide (amikacina, kanamicina), vancomicina, salicilați (peste 6g/zi);
 - vestibulară (tulburări de echilibru, vertij): aminoglicozide (streptomycină, gentamicină), viomicina, minociclina.

Tipurile de RA în corelație cu mecanismele implicate și tabele cu exemple de medicamente dintre cele mai frecvent utilizate și implicate în aceste tipuri de RA sunt date în Anexă.

3.2. EFECTELE MEDICAMENTELOR ASUPRA COLORAȚIEI FECALELOR ȘI URINII (DISCOLORAȚII)

Unele grupe farmacodinamice și/sau medicamente modifică culoarea normală a fecalelor și/sau urinii (induc discolorații) (Knoben J.E., 1978).

Asupra acestor discolorații este necesară informarea pacienților. Aceste discolorații pot fi:

- inofensive și pacientul trebuie informat pentru a nu se speria;
- semnale ale unor efecte nedorite ale medicamentelor și pacientul trebuie informat pentru a le anunța de urgență medicului sau farmacistului, după caz (de ex. sângerările).

Discolorații ale fecalelor

Exemple:

- Anticoagulante (toate), inclusiv heparină și heparine fracționate → roz până la roșu sau negru (*indicație de sângerare gastro - intestinală inferioară sau respectiv superioară*);

- Antiinflamatoare (unele), ca acidul acetilsalicilic, fenilbutazona etc → roz până la roșu sau negru (*indicație de sângereare gastro – intestinală inferioară sau respectiv superioară*);
- Antrachinone (purgative) → galben până la verde;
- Cărbune activ → negru (culoare proprie, diferită de culoarea neagră de sânge digerată din melenă);
- Indometacin (antiinflamator) → verde;
- Pivvinium pamoat = Vermigal® (antihelmintic antinematode) → roșu (culoare proprie);
- Rifampicină (antibiotic) → oranji;
- Săruri de fier (antianemice) → negru (culoare de sulfură de fier, formată cu hidrogenul sulfurat intestinal);
- Săruri de bismut (antiacide, pansamente gastrice) → negru - verzui (culoare de sulfură de bismut, formată cu hidrogenul sulfurat intestinal).

Discolorații ale urinii

Exemple:

- Albastru de metilen (antiseptic) → albastru – verde;
- Amino fenazonă (amidopirină) → roșu (culoarea metabolismului acid rubazonic);
- Amitriptilină (antidepresiv, amină tracicică) → albastru – verde;
- Antrachinone (purgative) → galben (în urina acidă) sau roșu până la roșu – brun (în urina alcalină);
- Chinină (antimalaric) → brun până la negru;
- Cloroxazonă (miorelaxant) → oranji până la roșu purpurii;
- Dantrolen (miorelaxant) → oranji până la roșu;
- Fenitoină (antiepileptic) → roz până la roșu sau roșu – brun;
- Fenolftaleină (purgativ) → incolor (în urina acidă) și roz până la roșu (în urina alcalină);
- Fenotiazine (neuroleptice și antiatergice) → roz până la roșu sau roșu – brun;
- Furazolidonă (chimioterapic) → galben ruginiu până la brun;
- Indometacină (antiinflamator) → verde;
- Metronidazol (chimioterapic) → întunecat;
- Nitrofurantoină (chimioterapic) → galben ruginiu până la brun;
- Riboflavină (vitamina B2) → galben;
- Rifampicină (antibiotic) → roșu aprins - oranji;
- Sulfonamide (chimioterapice) → galben ruginiu până la brun sau negru;
- Triamteren (diuretic antialdosteronic) → bleu fluorescent.

4. PRECAUȚII ȘI CONTRAINDICAȚII

Analiza științifică a prescripției medicale este utilă nu numai pentru depistarea unor eventuale erori ale prescripției și pentru rezolvarea acestora în funcție de caz, ci mai ales în vederea informării și consilierii pacientului, inclusiv asupra precauțiilor și contraindicațiilor ce rezultă în cazul respectiv.

Pacientul trebuie să fie informat și consiliat asupra precauțiilor și contraindicațiilor, în raport cu:

- parametrii fiziologici (sex, vârstă, greutate);
- stările fiziologice particulare (sarcină, alăptare);
- patologia asociată (insuficiențe renală, hepatică și cardiacă, atopie și sensibilizare, alte patologii);
- intervenție chirurgicală, anestezie;
- activități speciale (conducători auto și sportivi).

Primele trei aspecte au fost analizate și exemplificate la cap. anterior: Analiza științifică a prescripției farmacoterapeutice.

La acest punct, se vor analiza exclusiv: precauțiile și contraindicațiile privind o ulterioară intervenție chirurgicală sub anestezie; precauțiile și contraindicațiile privind activitățile speciale (conducători auto, sportivi). Pacientul trebuie informat și consiliat asupra măsurilor ce trebuie luate.

➤ **Precauții și contraindicații, în raport cu intervenții chirurgicale și anestezie.**

Exemple:

- Acidul acetilsalicilic (antitrombotic, antiagregant plachetar) și anticoagulantele se întrerup înainte cu 1 săptămână (pentru a nu potența hemoragia operatorie);
- Antihipertensivele cu durată de acțiune lungă, așa cum sunt neurosimpatoliticele (reserpina și guanetidina) se întrerup cu 2 săptămâni înainte (pentru a nu potența hipotensiunea produsă de anestezia generală).

➤ **Precauții și contraindicații privind activitățile speciale (vezi și Anexa)**

• Conducători auto

Exemple:

- Deprimantele SNC (hipnotice, tranchilizante, antidepresive sedative, antipsihotice sedative);
- Medicamente cu efect secundar sedativ, ce pot induce somnolență, **exemplu:**
 - antiatergice generația I ca prometazina - Romergan®, clorfenoxamina, ketotifen etc.;
 - antihipertensive ca beta-adrenolitice și clonidina;
 - Antidiabetice orale (pot induce hipoglicemie);
 - Antihipertensive (induc hTA la prima doză și dozele trebuie crescute progresiv la începutul tratamentului);
 - Miorelaxante (induc scăderea forței musculare);

• Sportivi

Exemple:

- Anabolizante: steroizi;
 - Hormoni peptidici: hormoni de creștere etc;
 - Stimulante SNC și euforizante; **exemplu:** cafeina, efedrina, pseudoeufedrina, fenilefrina, morfonomimetice forte și medii, alcool.
- Pernise:** morfonomimeticele slabe (de **ex.:** codeina, dihidrocodeina, dextrometorfan, tramadol). (Vezi și Anexa).

5. ASOCIERI CONTRAINDICATE SAU CU PRECAUȚII

Asocierile urmate de interacțiuni pot avea loc:

- *in vitro* (în seringă și flacoanele de perfuzie);
- *in vivo* (în organism).

Pacientul trebuie să fie informat și consiliat asupra asocierilor care generează incompatibilități și interacțiuni, acestea fiind contraindicate sau supuse unor precauții și supravegheri particulare.

5.1. INCOMPATIBILITĂȚI *IN VITRO*

Incompatibilitățile *in vitro* se referă la următoarele categorii:

- Medicament - medicament *in vitro* (în seringă, sac de perfuzie)
- Medicament - ambalaj (flacon, seringă, sac de perfuzie)

5.1.1. Incompatibilități medicament - medicament *in vitro* (seringă, sac de perfuzie)

Asocierile medicamentelor *in vitro* pot provoca interacțiuni cu modificări fizice și chimice, sesizabile macro- sau microscopic (precipitări, modificarea culorii) sau nu (modificări de pH și reacții de oxidare etc.) cu repercusiuni asupra structurii chimice.

Interacțiunile pot fi soldate cu: diminuarea acțiunii farmacodinamice până la zero sau/și cu apariția de compuși toxici.

Aceste interacțiuni *in vitro* reprezintă "incompatibilități".

Asocierile incompatibile trebuie cunoscute pentru a putea fi evitate în seringă sau în flaconul de perfuzie.

Exemple de incompatibilități (Costentin J., 1993):

- Unele medicamente în soluție injectabilă i.v. nu se amestecă cu nici un alt medicament;
 - exemple:** ampicilina, cefazolina, ciclofosfamida, diazepam, diazoxid, digoxina, fenilefrina, fenitoina, fitomenadiona, gentamicina, insulina, alfa-metildopa, metotrexat, manitol, nitroprusiat de sodiu;
- Heparina (cu caracter puternic acid, datorită grupărilor sulfat) nu se asociază cu baze organice;
 - exemple:** amine glicozidice (kanamicina, gentamicina etc.), fenotiazine (clorpromazina, proclorperazina), morfinomimetice, insulină;
- Aminele ca de *ex.* aminoglicozidele (kanamicina, gentamicina etc.) nu se asociază cu substanțe ce au funcție de acid carboxilic (peniciline, cefalosporine), deoarece se formează amide inactivă; de *ex.* kanamicina cu meticilina sau gentamicina cu carbenicilina.
- Sărurile acizilor organici slabi sunt incompatibile cu sărurile aminelor, deoarece, printr-o dublă descompunere, se produce precipitarea; de *ex.* benzilpenicilina sodică și aminoglicozid sulfat;
- Medicamentele foarte oxidabile pot fi alterate în contact cu aerul sau în prezența medicamentelor oxidante. Oxidarea poate fi catalizată de ioni metalelor grele care pot fi prezenți sub formă de urme în preparatele injectabile; **exemple** de medicamente foarte oxidabile: adrenalina, morfina, vitaminele A, C, E, P;
- Ioni Ca^{2+} și Mg^{2+} pot forma chelați inactivi cu unele medicamente ca de *ex.*: tetraceline; complexul tetracelină - calciu este insolubil și precipită;

- Unele soluții perfuzabile sunt incompatibile cu multe medicamente, datorită pH-ului lor bazic sau acid; de *ex.*: carbonatul acid de sodiu are pH = 8; glucoza izotonică are pH = 3,5 - 6,5;

- Aminoglicozidele, vancomicina și tetracelinele sunt instabile numai în soluția perfuzabilă de bicarbonat de sodiu;

- Penicilinele (amoxicilina, ampicilina, benzilpenicilina, carbenicilina, meticilina) sunt instabile în soluțiile perfuzabile de bicarbonat de sodiu, glucoză și lactat de sodiu;

- Penicilinele sunt stabile în soluție de clorură de sodiu, timpi diferiți; timp de conservare mai scurt au benzilpenicilina (4h) și ampicilina (8h);

- Unele asocieri cu interacțiuni chimice pot fi utilizate în terapeutică ca antidot în supradozări. De *ex.* protamina este utilizată ca antidot în supradozarea heparinei, prin neutralizare chimică, *in vivo*.

Alte exemple sunt prezentate în Anexă.

5.1.2. Incompatibilități medicament - ambalaj (flacon, seringă, sac de perfuzie)

Substanțele medicamentoase pot interacționa cu elementele cedate de materialul ambalajului sau pot fi adsorbite de către acesta. Interacțiunea este direct proporțională cu următorii parametri: suprafața și timpul de contact, temperatura, volumul soluției, debitul de perfuzie. În seringă, suprafața și timpul de contact fiind reduse, interacțiunile posibile sunt neglijabile.

Sticla obișnuită cedează ioni Na^+ , Ca^{2+} și alcalinitate. Sticla colorată cedează mangan și fier. Materialele plastice cedează monomeri și adjuvanți.

Exemple semnificative în privința adsorbției de către ambalaj (cu fixare netă) a unor substanțe medicamentoase (P. A. Sado, 1990, Costentin J., 1993):

a) *Adsorbție pe sticlă:*

- heparina (cu o pierdere din activitate de 10 - 15%, în 2 ore);
- insulina;

b) *Adsorbție pe materiale plastice* (EVA = etilenvinil acetat; CP = propionat de celuloză, PVC = policlorură de vinil, Si = silicon):

- barbiturice: tiopental (CP, Si, PVC, cu o pierdere de 20 - 40%);
- benzodiazepine: clonazepam (PVC, cu o pierdere de 30% în 24 ore);
- diazepam (EVA, PVC, cu o pierdere de 50% în 2 ore);
- fenotiazine neuroleptice: clorpromazina (CP, PVC, cu o pierdere de 60 - 90%), trifluoperazină (PVC);
- insulina (PVC, Si, cu o pierdere până la 80%; în sacii de PVC pierderea este de cca 65% în câteva minute);
- trinitrina (EVA, Si, PVC, cu o pierdere de 10% în 1 oră și 50% în 48 ore);
- vitamina A (PVC, cu o adsorbție de 70%, explicabilă prin structura poliisoprenică a vitaminei A, ce permite inserarea în matricea lipofilă de PVC în maniera agenților plastifianți).

c) *Solvenții nepoști și uleiost* necesită obligatoriu ambalaj (fiolă, flacon, seringă) de sticlă.

5.2. INTERACȚIUNI IN VIVO

Interacțiunile *in vivo* se referă la următoarele categorii:

- Medicament – medicament, prescrie
- Medicament prescrie – medicament OTC
- Medicament – alimente
- Medicament – alcool
- Medicament – tabac
- Medicament – radiații solare

5.2.1. Interacțiuni medicament-medicament, prescrie

Prezența unei interacțiuni medicament – medicament, la asocierea a două medicamente prescrie pe aceeași sau două rețete paralele, pentru același pacient, trebuie depistată de farmacist la analiza științifică a rețetelor.

Interacțiunea se poate produce în diferite faze și etape ale evoluției medicamentelor în organism (vezi la cap. Analiza științifică a prescripției farmacoterapeutice și Anexa: Interacțiuni medicament – medicament *in vivo*).

În funcție de accesibilitatea farmacistului la modul de rezolvare, detașăm interacțiunile medicament – medicament *in vivo*, în două mari categorii:

- Interacțiuni la locul de administrare, în etapele de eliberare, dizolvare și absorbție;
- Interacțiuni în celelalte faze și etape ale evoluției medicamentelor în organism.

Categoria A de interacțiuni poate fi rezolvată de farmacist, care va informa și consilia pacientul asupra modului corect de administrare a celor două medicamente pentru evitarea interacțiunii.

În cazul unei interacțiuni din **categoria B**, modul de rezolvare a erorii și avizul farmaceutic dat pacientului de către farmacist au la bază discuția prealabilă a farmacistului cu medicul (cîi) prescriptor(ri) sau cu medicul de familie.

La acest capitol de informare și consiliere a pacientului se tratează exclusiv interacțiunile din categoria A, produse la locul de administrare, și care pot fi evitate de pacientul bine consiliat de către farmacist.

Interacțiunile medicamentoase din categoria A, produse la locul de administrare au mecanisme biofarmaceutice sau farmacocinetice, interacțiuni ce pot influența absorbția și biodisponibilitatea unuia dintre medicamentele asociate sau a ambelor.

Locul de administrare cu cele mai numeroase interacțiuni posibile este tubul digestiv, accesat prin administrarea per os.

Mecanismele prin care pot să apară interacțiuni, care să influențeze și să modifice absorbția și biodisponibilitatea per os, precum și exemplele de medicamente, sunt prezentate în continuare:

- Medicamentele care modifică *pH*-ul gastric pot modifica absorbția gastrică și intestinală a medicamentelor acide și bazice;

exemplu: antiacidele alcalinizante (ca NaHCO_3) ridică *pH*-ul gastric, artificial și cresc absorbția gastrică a substanțelor bazice; ele pot influența favorabil și absorbția gastrică a substanțelor acide, prin creșterea hidrosolubilității lor.

- Medicamentele ce influențează motilitatea gastrică pot modifica timpul de evacuare a conținutului stomacal și deci viteza absorbției intestinale;

exemple:

- antispasticele, parasimpatoliticele, analgezicele morfonomimetice întârzie absorbția;
- antiacidele, parasimpatomimeticele, anticolinesterazicele, cafeina măresc absorbția.

- Ionii bi- și trivalenți pot forma chelați cu substanțele medicamentoase active, reducând solubilitatea acestora și absorbția;

exemplu: tetraciclinile formează chelați greu absorbabili cu ionii metalici bi- și trivalenți (Ca^{2+} , Al^{3+}) și de aceea este contraindicată asocierea lor cu antiacide și cu lactate.

- Substanțele cu proprietăți adsorbante pot adsorbi o parte din substanța activă, diminuând astfel doza absorbabilă;

exemplu: caolin (antiacid, adsorbant), colestiramină (hipocolosterolemiant).

- Substanțele mucilaginoase reduc absorbția substanțelor medicamentoase active, prin reducerea contactului cu mucoasa.

Interacțiunile medicamentoase, la nivelul tubului digestiv, pot fi: directe sau indirecte.

5.2.1.1. Interacțiuni directe

- Antiacidele, crescând *pH*-ul gastric, favorizează dizolvarea medicamentelor acide și grăbesc dizolvarea preparatelor enterosolubile. Antiacidele pot forma, cu alte medicamente, complexi mai puțin solubili (de **ex.** cu penicilamina) sau mai solubili (de **ex.** cu anticoagulantele cumarinice de tip dicumarol).

- Adsorbantele (cărbune, caolin, pectine, rășini ca de exemplu colestiramina) pot adsorbi și forța eliminarea digestivă, reducând absorbția unor substanțe active.

- Ionii bivalenți Ca^{2+} , Mg^{2+} formează complexi neabsorbabili cu unele medicamente (de **ex.** cu tetracicline).

- Antihistaminicele H_2 (cimetidina, famotidina) cresc *pH*-ul gastric și pot modifica absorbția și biodisponibilitatea altor medicamente.

5.2.1.2. Interacțiuni indirecte

Interacțiunile indirecte apar la asocierea cu medicamente ce acționează asupra unor funcții ale aparatului digestiv sau ale aparatului cardio-vascular, modificând astfel: viteza de golire a stomacului, clearance-ul hepatic, fluxul sanguin hepatic. Astfel:

- Diminuă viteza de absorbție intestinală a medicamentelor, acele medicamente care reduc viteza de golire a stomacului; **exemplu:** antispasticele (mai ales cele cu mecanism parasimpatolitic, tip atropină) și morfonomimeticele.

- Invers, grăbesc absorbția intestinală, medicamentele ce cresc viteza de golire a stomacului, ca de exemplu metoclopramidul.

Astfel, acetaminofenul (paracetamol) se absoarbe mai încet la administrare asociat cu propanolol și mai rapid la administrare asociat cu metoclopramid.

- În cazul în care dizolvarea substanțelor active este etapă limitantă pentru absorbție, efectele sunt contrarii. Este cazul unor forme puțin solubile de digoxină. Astfel

biodisponibilitatea digoxinei este crescută la coadministrarea orală de digoxin și propanolol (antisipatic parasimpatic). Propanolol scade viteza de golire a stomacului și crește biodisponibilitatea tabletelor de digoxin, prin acordarea timpului necesar pentru dizolvare.

- Pot influența biodisponibilitatea medicamentelor și acele medicamente ce modifică clearance-ul hepatic (Cl_H), prin influențarea fie a fluxului sanguin hepatic, fie a activității enzimatice.

Astfel, medicamentele ce reduc fluxul sanguin hepatic (de ex. deprimatele cardice, ca propranolol și lidocaină) produc scăderea clearance-ului hepatic (Cl_H) pentru medicamente cu coeficient de extracție hepatic mare (de ex. lidocaină, propranolol, nifedipină, morfina), putând provoca efecte de supra dozare relativă.

Aceleași efecte le pot avea și medicamentele inhibitoare enzimatice (de ex. azoli, cloramfenicol, cimetidină, macrolide), prin scăderea clearance-ului hepatic, în timp ce, medicamentele inductoare enzimatice (de ex. carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, rifampicină, griseofulvină) produc creșterea clearance-ului hepatic (Cl_H) al medicamentelor cu coeficient de extracție hepatică mic (ca de exemplu warfarină), cu efecte de subdozare relativă.

5.2.2. Interacțiuni medicament prescris – medicament OTC

Asocierea medicamentelor prescrise cu medicamente OTC, luate de pacient ca automedicație, fără avizul și consilierea date de farmacist, poate de asemenea să genereze interacțiuni medicamentoase. Aceste asocieri se încadrează în două categorii:

- asocieri însoțite de interacțiuni ce nu pot fi evitate și care, în consecință, sunt contraindicate; farmacistul va consilia pacientul să evite respectivul medicament OTC și-i va recomanda un alt medicament OTC compatibil cu medicamentul prescris pe rețetă;
- asocieri cu interacțiuni ce pot fi evitate, prin precauții; farmacistul va informa pacientul și-i va recomanda precauțiile necesare.

a) Exemple de asocieri medicament prescris – medicament OTC, contraindicate și evitate:

- Anticoagulant oral, prescris pe rețetă + acid acetilsalicilic, solicitat ca automedicație analgezică-antipiretică = sinergism de potențare a efectului anticoagulant → accidente hemoragice, sângerări digestive frecvente; *Consilierea:* recomandarea informată a unui produs OTC, cu o altă substanță medicamentoasă (de ex. paracetamol);
- Sulfonamidă antimicrobiană (de ex. cotrimoxazol-Biseptol®, Septin®, Sumetrolin®, sulfafurazol-Neoxazol®) prescrisă pe rețetă + pirazolonă (metamizol-Algolamin®, Novalgim®, propifenazonă) solicitată ca automedicație analgezică-antispastică = sinergism de potențare a unui efect advers hematologic comun → risc crescut de leucopenie și agranulocitoză cu efect letal în absența terapiei de urgență. *Consilierea:* recomandarea informată a unui produs OTC, cu o altă structură chimică antispastică (de ex. drotaverină – No-SPA®, Spasmocalm®);
- Sulfonamidă antimicrobiană (de ex. cotrimoxazol-Biseptol®, Septin®, Sumetrolin®, sulfafurazol-Neoxazol®) prescrisă pe rețetă + produs tip Gerovital® sau Aslavit® pentru uz intern, solicitat ca automedicație, în virtutea unei prescripții medicale mai vechi = antagonism biologic de tip antimetabolit; procaina, substanța

activă din aceste produse de uz geriatric, conține în structura sa acidul PAB, care funcționează ca factor de creștere microbiană → efect antimicrobian scurtcircuitat, *Consilierea:* evitarea produselor de tip Gerovital® sau Aslavit®, înaintea și pe durata unui tratament cu sulfamide antimicrobiene și în general în timpul unei infecții bacteriene;

- Miorelaxant (cloroxazonă, baclofen-Lioresal®, tetrazepam-Myolastan®, tolperison-Mydocalm®) sau tranchilizant cu componentă miorelaxantă marcată (diazepam, meprobamat) prescris pe rețetă + guaifenesină-Trecid® ca automedicație expectorantă = sinergism de potențare a miorelaxării → miastenie și incoordonare motorie, cu risc de cădere și accidentare, în special la vârstnici. *Consilierea:* recomandarea informată a unui produs OTC, cu un alt expectorant;

- Medicament cu potențial hepatotoxic (fenotiazine, izoniazidă, rifampicină etc.) prescris pe rețetă în tratament prelungit + paracetamol solicitat ca analgezic – antipiretic = sinergism de potențare a efectului hepatotoxic comun → risc crescut de afectare hepatică. *Consilierea:* recomandarea unui alt OTC fără paracetamol.

b) Exemple de asocieri medicament prescris – medicament OTC, acceptate cu precauție:

- Tetracilină prescrisă pe rețetă + produs antiacid cu săruri de Ca^{2+} sau Al^{2+} = antagonism chimic cu formare de chelați neabsorbabili digestiv → eficacitate redusă reciproc. *Consilierea:* precauția administrării disociat, la diferență de minim 3 ore.

5.2.3. Interacțiuni medicament - alimente

Alimentele influențează absorbția medicamentelor (vezi și Anexa):

- influențează negativ absorbția medicamentelor, pentru că reprezintă o barieră fizică spre suprafața de absorbție;
- întârzie absorbția intestinală, prin întârzierea golirii stomacului, în funcție de cantitatea alimentelor, vâscozitatea, compoziția și temperatura lor;
- influențează absorbția și datorită inducerii unei hipersecreții biliare (de ex. *exemplu:* alimentele bogate în lipide), putând crește absorbția pentru substanțele puțin hidrosolubile, prin mărirea solubilității lor sub acțiunea acizilor biliari din secreția biliară,
- cresc absorbția în cazul medicamentelor puțin solubile; ex. griseofulvina;
- scad absorbția pentru medicamentele degradate în stomac; ex. peniciline.
- În general, prezența alimentelor în tubul digestiv influențează negativ absorbția și biodisponibilitatea *per os* a medicamentelor, prin reducerea contactului direct cu mucoasele absorbante și prin interacțiunile biofarmaceutice sau farmacocinetice, posibile. De aceea, în general este indicată administrarea medicamentelor pe nemâncate, adică în intervalele de timp dintre mese, începând de la 3-4 ore după masă până la 1 oră înainte de următoarea masă.
- Prezența alimentelor este utilă în cazul substanțelor medicamentoase *irritante* ale mucoaselor, care se administrează, în general, după mese sau asociate cu lapte;
- exemplu:* sărurile de Fe antianemice, săruri de potasiu și de calciu, derivați de teofilină, cafeina, antiinflamatoarele (ca: fenilbutazona, indometacina, acid acetilsalicilic).

- Medicamentele care au indicații speciale farmacografice privind momentul optim de administrare raportat la timpul meselor fac excepție de la regula generală;

exemplu: înainte de masă cu 30 minute se administrează anorexigenele; în timpul mesei, substituției secreției gastrice; după masă la 30-90 minute, antiacidele.

Interacțiunile medicament-alimente pot fi: directe și indirecte.

5.2.3.1. Interacțiuni directe medicament - alimente

Interacțiunile directe medicament-alimente pot avea următoarele *mechanisme*:

- mecanisme fizico-chimice (adsorbție, chelare) cu eliminarea digestivă a medicamentelor;
- modificări de pH la nivel gastric sau intestinal, cu influențarea absorbției medicamentelor acide și bazice;
- competiție pentru sistemele de transfer transmembranar specializat, cu întârzierea absorbției la nivelul intestinului subțire;
- mecanisme farmacodinamice sau farmacotoxicologice (sinergice sau antagonice) între unele medicamente și principiile active din alimente.

Exemple:

- Alimentele bogate în fibre vegetale, prin adsorbție, întârzie absorbția unor medicamente ca de *ex. digoxina*;
- Alimentele bogate în vitamina B6 (ficat de vită, carne de porc, ton; vegetale proaspete: avocado, fasole verde), consumate în cantități mari, pot stimula biotransformarea antiparkinsonianului levodopa, cu diminuarea eficacității;
- Alimentele bogate în vitamina K (ficat, ceai negru, cereale; vegetale proaspete: broccoli, conopidă, morcovi, soia, spanac, varză etc.), consumate în cantități mari, pot reduce efectul anticoagulantelor, prin antagonism de efect;
- Alimentele bogate în tiramină (banane, brânzeturi fermentate, bere, ciocolată, cafea, ficat de pui, iaurt, pește afumat, struguri, vin roșu), consumate pe parcursul unui tratament antidepresiv cu IMAO-neselective, printr-un sinergism de potențare, pot declanșa sindromul cunoscut ca "cheese effect" (manifestat cu stimulare cardiovasculară periculoasă: HTA paroxistică, tahicardie, aritmii, AVC);
- Aminoacizii (din proteinele alimentare) pot intra în competiție directă cu medicamentele cu structură de aminoacid, pentru sistemele de transport activ (*ex. levodopa* și alfa-metildopa);
- Cafeaua prezintă antagonism de efect (are efect de stimulare a secreției gastrice) și reduce eficacitatea antiulceroaselor;
- Băuturile acide (sucurile din fructe cu $pH = 2,2 - 4,5$; sifonul și coca-cola cu $pH = 2,4 - 2,7$; vinul cu $pH = 2,3 - 3,8$) influențează absorbția substanțelor bazice și stabilitatea unor substanțe medicamentoase instabile la pH acid (de *ex.*: ampicilina, oxacilina, penicilina V, eritromicina bază). Aceste medicamente se administrează, în general, la aproximativ 2 - 3 ore după masă, când pH -ul gastric acid este mai redus;
- Ionul calciu din lactate formează chelați neabsorbabili cu tetraciclina;
- Lactate (lapte, brânză, smântână, frișcă), în asociere cu antiacide conținând Ca^{2+} (carbonat de calciu) în doze mari, timp îndelungat, prin sinergism chimic, pot induce sindromul "antiacide - lapte" (manifestat cu: hipercalcemie marcată, scăderea secreției de parathormon, osteoporoză și litiază calcică);

- Laptele ridică pH -ul gastric spre alcalin, favorizând dezagregarea preparatelor enterosolubile în stomac, cu efecte nedorite (iritație gastrică sau degradarea substanței active).

5.2.3.2. Interacțiuni indirecte medicament - alimente

Interacțiunile indirecte medicament - alimente pot avea următoarele *mechanisme*:

- modificarea funcțiilor motorii și secretorii ale aparatului digestiv, cu influențarea absorbției;
- modificarea activității sistemelor enzimactice (inducție sau inhibiție enzimatică) cu influențarea efectului primului pasaj intestinal sau/și hepatic.

Exemple:

- Băuturile alcoolice consumate repetat provoacă inducție enzimatică și grăbesc biotransformarea unor medicamente (*ex. anticoagulante cumarinice*), reducându-le eficacitatea;
- Sucul de grapefruit (conținând flavonoida maringerina), consumat cronic (240 ml / 12 ore), se comportă ca inhibitor enzimatic al izoformei CYP3A4, reducând biotransformarea multor medicamente biotransformate de această izoformă și antrenând efecte de supradoză a acestora;

exemplu: benzodiazepine din grupul I (tip diazepam), antialergice anti- H_1 din generația a 2-a (terfenadina etc.).

Precauție: medicamentele nu se iau cu suc de grapefruit; în timpul unui tratament medicamentos se evită consumul repetat de grapefruit (fruct sau suc);

- Pesticidele rămase în cantități mici, netoxice, pe alimentele vegetale, pot provoca de asemenea inducția enzimelor microzomale;
- Lichidele bogate în proteine (de *ex.*: supele de carne) cresc viteza circulației splanhnice, iar lichidele bogate în glucoză o scad, afectând absorbția medicamentelor;
- Lichidele calde și alimentele bogate în proteine întârzie evacuarea stomacului afectând, diferit, diferitele medicamente.

5.2.3.3. Consecințele variațiilor de absorbție și biodisponibilitate

Mecanismele menționate de variație a absorbției medicamentelor produc modificări ale parametrilor definitorii ai biodisponibilității:

- cantitatea de medicament ce atinge circulația generală sau/și
- viteza cu care o atinge.

Modificările de biodisponibilitate pot induce variații din punct de vedere terapeutic, echivalente cu o modificare de doză și anume în ceea ce privește:

- intensitatea efectului farmacologic;
- timpul de debut al efectului;
- timpul efectului maxim;
- durata efectului;
- intensitatea și frecvența efectelor secundare.

Alte exemple de interacțiuni medicament-aliment, în anexă.

5.2.4. Interacțiuni medicament – alcool

Multe medicamente prezintă interacțiuni la asocierea cu alcoolul, fiind necesară informarea pacientului, privind contraindicarea băuturilor alcoolice în timpul tratamentului medicamentos.

Mecanismele interacțiunilor medicament – alcool pot fi:

- farmacodinamice;
- farmacocinetice;
- farmacotoxicologice.

5.2.4.1. Interacțiuni cu mecanisme farmacocinetice

- a) Interacțiuni medicament – alcool, de tip reacție antabuz** (oprirea biotransformării alcoolului, la acetaldehidă și acumularea acesteia, cu efecte toxice: greață, vomă, vasodilatație, hipotensiune arterială, confuzie), generează unele medicamente.

Exemple de medicamente ce pot induce reacție de tip antabuz:

- disulfiram - Antalcol®;
- cefalosporine metiltiotetrazolice (cefamandol, cefazolina, cefoperazona, cefotetan, latamoxef);
- doxiciclina;
- furazolidona;
- mepacrina;
- metronidazol-Flagyl®, tinidazol;
- sulfoniluree antidiabetice (tolbutamida etc.).

Atitudinea corectă: informarea pacientului, privind contraindicarea băuturilor alcoolice.

În cazul disulfiramului, medicament indicat în tratamentul alcoolismului cronic, atitudinea corectă prevede:

- tratamentul alcoolismului cu disulfiram, numai cu informarea și avizul pacientului alcoolic;
- atenționarea pacientului, asupra precauției de a evita produsele (farmaceutice sau cosmetice) care conțin alcool.

b) Interacțiuni medicament – alcool, datorate inhibiției sau inducției enzimatice încrucișate provocate de alcool.

Alcoolul este metabolizat la:

- acetaldehidă, pe două căi enzimatice: alcooldehidrogenază (ADH) și citocromul P450 izoforma CYP2E1;
- acetat, pe calea enzimatică a aldehiddehidrogenazei (ALDH).

Alcoolul poate produce:

- inhibiție enzimatică a ADH, la consum acut (ocazional) în cantitate mare, cu creșterea acțiunii altor medicamente asociate și efecte de supradozare; **exemplu:** anticoagulante cumarinice, fenitoina;
- inducție enzimatică a CYP2E1, la consum repetat cronic în cantități mari, cu scăderea acțiunii altor medicamente asociate și ineficiența acestora; **exemplu:** anestezice generale halogenate (halotan, enfluran etc.), clorzoazon, izoniazida, paracetamol.

Atitudinea corectă: monitorizarea nivelurilor serice de fenitoină, la alcoolici.

5.2.4.2. Interacțiuni cu mecanisme farmacodinamice

a) Interacțiuni medicament – alcool, cu sinergism de potențare.

Exemple:

- Alcoolul potențează pericolul deprimarea SNC produsă de medicamentele deprimante SNC (anestezice generale, hipnotice, tranchilizante), precum și de medicamentele cu efect secundar sedativ;

exemplu:

- clonidina (antihipertensiv S-litic central);
- beta-blocante lipofile tip propranolol;
- ketotifen (antiasmatic, inhibitor al degranulării mastocitelor și blocant al canalelor de calciu);
- prometazina (antialergic de generația I);
- Alcoolul (concentrat peste 10%) poate crește riscul de sângerări și hemoragii (inclusiv gastro - intestinale), la asocierea cu: anticoagulante orale sau salicilați (acid acetilsalicilic etc.).

Atitudinea corectă:

- informarea pacientului și consilierea de a reduce consumul de alcool sau preferabil de a-l elimina;
- monitorizarea specială a timpului de protrombină, la alcoolici;
- Alcoolul poate intensifica vasodilatația și hipotensiunea arterială ortostatică, la asocierea cu antihipertensive vasodilatatoare (tip prazosin-Minipres®, nifedipina-Adalat®, Corinfar®), angiangoase vasodilatatoare (ex. nitroglicerina), precum și vasodilatatoare cerebrale și periferice.

b) Interacțiuni medicament – alcool, cu antagonism.

Alcoolul poate diminua efectele benefice ale antiulceroaselor.

5.2.4.3. Interacțiuni cu mecanisme farmacotoxicologice

Exemple:

Alcoolul, în co-administrare cronică cu unele medicamente (de ex.: metotrexat – Antifolan®, izoniazidă sau paracetamol), crește toxicitatea hepatică și riscul inducerii suferințelor hepatice.

Atitudinea corectă: informarea pacientului și consilierea pentru evitarea consumului de alcool.

5.2.5. Interacțiuni medicament – tabac

5.2.5.1. Interacțiuni cu mecanisme farmacocinetice

La fumători, profilul farmacocinetic al unor medicamente poate suferi modificări (viteză de biotransformare și timp de înjumătățire) cu răsunet clinic (asupra duratei efectului). Fumul de țigară (prin benzopiren) se comportă ca inductor enzimatic al citocromul P450 și crește viteza de biotransformare a unor medicamente, cu diminuarea eficacității acestora.

Exemple:

- antiastmaticele teofilină și aminofilină-Miofilin®;
- antidepressive amine tricele: amitriptilina etc.;
- anxiolitice benzodiazepinice, grupul 1, tip diazepam;
- beta-adrenolitice lipofile tip propranolol.

Astfel, se cunoaște pentru teofilină, următoarea variabilitate a timpului de înjumătățire ($T_{1/2}$):

- $T_{1/2} \sim 6$ h, la adultul normal;
- $T_{1/2} \sim 3$ h, la adultul fumător (efectul inducției enzimactice produse de fumul de țigară);
- $T_{1/2} \sim 60$ h, la adultul cu insuficiență hepatică.

Atitudinea corectă: la fumători, creșterea dozelor față de dozele adultului nefumător (recomandabil, prin monitorizarea concentrațiilor plasmatice)

5.2.5.2. Interacțiuni cu mecanisme farmacodinamice

La fumători, eficacitatea multor medicamente poate fi diminuată, prin antagonism de efect realizat de nicotina din fumul de țigară.

Exemple:

- hipnotice și tranchilizante (nicotina este stimulant SNC);
- antianginoase (nicotina induce tahicardie);
- antihipertensive (nicotina este vasoconstrictor alfa-adrenergic);
- excepții: IEC și antagoniștii AT-1;
- antiulceroase (nicotina produce hipersecreție gastrică).

La fumători, posologia acestor medicamente trebuie crescută corespunzător.

5.2.6. Interacțiuni medicament – radiații solare

Unele medicamente pot induce fotosensibilizare, în cazul unei expuneri prelungite la soare.

Exemple de fotoreacții:

- de contact: tetraciline, sulfamide, hexaclorofen (antiseptic);
- la administrare sistemică: amiodarona (Cordaron®), omeprazol (Losec®, Omeran® etc.), diuretice (iazide și sulfonamide), fenotiazine, sulfamide, tetraciline.

CAPITOLUL VI

CONSILIEREA MEDICAȚIEI OTC

Aurelia Nicoleta Cristea

- 1. Medicația OTC: noțiuni generale – 136**
 - 1.1. Condiții pentru accesul pe lista de produse OTC – 136
 - 1.2. Inscripționarea ambalajelor produselor OTC – 136
- 2. Farmacologia substanțelor medicamentoase (DCI), admise în produse farmaceutice OTC pentru uz intern (biodisponibilitate, farmacocinetică, farmacodinamie, farmacoterapie, farmacografie, farmacotoxicologie, farmacoepidemiologie, interacțiuni) – 137**
 - 2.1. DCI admise fără limitare de doză (= DCI-OTC) – 137
 - 2.2. DCI admise la doze mici (= DCI-nonOTC) – 165
 - 2.3. DCI-nonOTC admise în produse OTC exclusiv în combinații cu DCI-OTC – 168
- 3. Noțiuni de consiliere a automedicației cu produse OTC – 173**
- 4. Atenționări speciale – 174**
 - 4.1. A nu se elibera greșit – 174
 - 4.2. A nu se abuza – 175
 - 4.3. Nu la îndemâna copiilor – 175
 - 4.4. Contraindicații și precauții speciale – 176
 - 4.5. Corespondența DCI / Produse OTC. Produse OTC cu asocieri de DCI-OTC și DCI-nonOTC – 178

Medicamentele OTC (over-the-counter) se eliberează fără prescripție medicală și pot fi utilizate ca automedicație.

Asistența farmaceutică (pharmaceutical care) modernă, orientată spre pacient (*patient oriented*) implică obligativitatea ca aceste OTC-uri să fie eliberate exclusiv sub consilierea farmacistului.

Scopul consilierii de către farmacist a utilizării medicamentelor OTC vizează controlul și ghidarea științifică și rațională a automedicației, în interesul pacientului.

În vederea realizării acestui scop, farmacistul trebuie să posede:

- abilități de comunicare cu pacientul;
- cunoștințe solide de farmacie clinică (incluzând fiziologie, patologie, farmacologie);
- cunoașterea perfectă a OTC-urilor (substanțe și produse farmaceutice), din toate punctele de vedere farmacologice (indicații, posologie, mod de administrare, contraindicații, precauții, RA, interacțiuni).

1. MEDICAȚIA OTC: NOȚIUNI GENERALE

Medicația OTC necesită o atenție din ce în ce mai mare din partea personalului farmaceutic, din cel puțin două considerente.

Un motiv ar fi creșterea numărului de medicamente care trec de la statutul de „eliberare pe bază de prescripție medicală” la OTC, tendință întâlnită în SUA și unele dintre țările vest europene. Scopul este de a crește accesibilitatea populației la medicamente, însă în același timp poate crește incidența reacțiilor adverse și a interacțiunilor medicamentoase.

Un al doilea motiv este acela că farmacistul este pus deseori în situația în care medicamentul OTC reprezintă terapia de primă intenție: simptome din gripă (febră, cefalee, tuse, rinoree), migrenă, constipație, sindrom diareic, dismenoree etc.

1.1. CONDIȚII PENTRU ACCESUL PE LISTA DE PRODUSE OTC

Conform regulilor FDA, condițiile pentru ca un medicament să poată fi eliberat fără prescripție medicală sunt:

- siguranța (un OTC este sigur atunci când are o incidență scăzută a reacțiilor adverse în cazul folosirii adecvate, ca și un potențial redus de nocivitate, care ar putea rezulta în urma abuzului cauzat de largă disponibilitate);
- eficacitatea (un OTC este eficient atunci când produce efecte benefice unui procent semnificativ din populație în cazul folosirii corecte, cu atenționarea pacientului privind utilizarea necorespunzătoare).

1.2. INSCRIȚIONAREA AMBALAJELOR PRODUSELOR OTC

Conform FDA, etichetele produselor OTC trebuie să fie mult mai detaliate decât etichetele medicamentelor care se eliberează pe bază de prescripție medicală. Scopul este ca pacienții să poată folosi corespunzător medicamentele OTC, în conformitate cu informațiile adecvate date de farmacist.

Eticheta trebuie să conțină:

- Denumirea produsului și marca
- Substanțele active
- Componentele inactice (auxiliare)
- Compania producătoare și distribuitoare
- Cantitățile componentelor
- Condițiile de păstrare
- Indicațiile
- Instrucțiuni posologice
- Atenționări speciale
- Precauții privind interacțiunile cu alte medicamente
- Data expirării și seria produsului / lotului.

2. FARMACOLOGIA SUBSTANTELOR MEDICAMENTOASE (DCI), ADMISE ÎN PRODUSE FARMACEUTICE OTC PENTRU UZ INTERN (BIODISPONIBILITATE, FARMACOCINETICĂ, FARMACODINAMIE, FARMACOTERAPIE, FARMACOGRAFIE, FARMACOTOXICOLOGIE, FARMACOEPIDEMIOLOGIE, INTERACȚIUNI)

Sunt prezentate monografiile pentru unele dintre cele mai frecvent solicitate și utilizate substanțe medicamentoase (DCI) introduse în produse OTC pentru uz intern.

Am clasificat substanțele medicamentoase (DCI) admise în produse farmaceutice OTC pentru uz intern în trei categorii:

DCI admise fără limitare de doză (= DCI-OTC);

DCI admise la doze mici (= DCI-nonOTC);

DCI-nonOTC admise în produse OTC, exclusiv în combinații cu DCI-OTC.

2.1. DCI ADMISE FĂRĂ LIMITARE DE DOZĂ (= DCI-OTC)

ACETILCISTEINA

Propr. fiz. chim.:

- structură chimică: acid acetilamino-2 mercapto-3 propionic;

- soluția este ușor oxidabilă, prin oxidare devenind roz, fără pierderea efectului mucolitic.

Fdin.:

- expectorant din clasa mucoliticelelor

Mecanismul acțiunii mucolitice: prin gruparea reducătoare sulfhidrică (tiol), reduce legăturile disulfidice din mucoproteine; efect mucolitic intens la pH slab alcalin (pH > 7,5).

Ftox. și Fepid.:

- bronhospasm;

- asfixie prin umplerea bronhiilor cu secreția fluidificată, la pacienții cu expectorație redusă; *prudență* la astmatici (asociere cu bronhodilatatoare). *Ci*: criza de astm bronșic.

- alterarea structurii mucusului protector gastric → se evită folosirea la pacienții cu ulcer activ sau cu antecedente ulceroase.

- mare potențial de inducere a vomei, cu creșterea riscului de hemoragie GI. Asocieri interzise: eritromicina, tetraciclina.

Aparatele utilizate pentru administrare: din sticlă, plastic, oțel (interacționează cu fier, cupru, cauciuc).

Fter./OTC:

- afecțiuni bronhopulmonare acute și cronice cu hipersecreție obstructivă, BPOC, muco-viscidoză;

Fgraf./OTC:

- Per os, *adiut*, 200 mg de 2 – 3 ori/zi (max. 600 mg/zi în tratamentul scurt de max. 7 zile și max. 400 mg/zi pe durată lungă de max. 6 luni); *copii* până la 14 ani, 50–200 mg de 2 – 3 ori/zi.

ACID ACETILSALICILIC**Propr. fiz. chim.:**

- cristale sau pulbere cristalină albă, cu gust acid;
- 2 forme polimorfe, cu o aranjare diferită a moleculelor în cristale:
 - forma I – cristalizată din etanol;
 - forma II – cristalizată din n-hexan.

Fcin.:

Absorbție p.o. relativ bună, majoritar la nivelul stomacului și duodenului superior. Un prim pasaj intestinal și hepatic redus, cu o biodisponibilitate peste medie (cca. 68%).
Biodisponibilitatea p.o. este în funcție de forma fizică și forma farmaceutică:
 - **forme polimorfe:** forma I (cristalizată din etanol) realizează Cp dublă față de forma II (cristalizată din n-hexan);

- **comprimatele efervescente** dau Cp dublă față de comprimatele obișnuite.

Formele enterosolubile realizează: o absorbție întârziată, Cp mai scăzute și Cp maximă la un timp de cca. 6 ore (față de cca. 1 oră în cazul formelor obișnuite gastro-solubile).

Alimentele întârzie absorbția gastro-intestinală.

Biotransformarea prin hidroliza funcției ester, la acid acetic și acid salicilic, este catalizată de către esterazele intestinale, hepatice și sanguine. În timpul primului pasaj intestinal și hepatic, AAS este hidrolizat puțin. În sânge este repede hidrolizat. T_{1/2} al AAS la salicilat este foarte scurt (T_{1/2} cca. 15 min.).

Nivelurile plasmatice de salicilat sunt bine corelate cu efectele farmacodinamice și efectele adverse de supradozare.

Salicilatul este în continuare biotransformat în ficat, pe trei căi:

- prioritar, prin *glicinoconjugare*, la acid saliciluric;
- *glucuroconjugare* la fenolglucuronidă și acilglucuronidă;
- în mică măsură, *hidroxilare* la acid gentizic (acid 2, 5 dihidroxibenzoic), metabolit activ.

T_{1/2} al salicilatului este relativ scurt (T_{1/2} = 2 – 4 ore), la dozele de AAS mici și medii.

Atenție! *Cinetica de biotransformare a salicilatului* este de ordinul 2, de tip Michaelis-Menten, realizându-se cinetica de saturare a sistemelor enzimatic, chiar la dozele medii, analgezice-antipiretice, de AAS. Aceasta deoarece glicinoconjugazele și fenolglucuroconjugazele au capacitate enzimatică limitată. Capacitatea maximă de biotransformare corespunde unei concentrații plasmatice de salicilat (Cp cca. 50 mg/ml) inferioare celei realizate de dozele analgezice-antipiretice de AAS (Cp cca. 60 mg/ml). Consecința constă într-o corelație nu directă, ci inversă, între dozele de AAS și vitezele de biotransformare, respectiv clearance-urile salicilatului, cu un salt anormal al timpului de înjumătățire al salicilatului (T_{1/2} = 15 – 30 ore) la dozele mari antiinflamatoare.

Din punct de vedere clinic, gravitatea rezultă din faptul că, la dozele terapeutice mari, o creștere relativ mică a dozelor de AAS poate antrena o creștere neproportională masivă a concentrațiilor plasmatice de salicilat, cu riscul atingerii zonelor de Cp toxice de salicilat, fără o reală supradozare absolută. În consecință, la tratament cu doze mari de AAS, monitorizarea pe criteriul farmacocinetic poate fi de utilitate reală.

Transportul în sânge al AAS se face în formă liberă și în formă legată de albumine, în proporții relativ egale (de cca. 50%).

Metabolitul salicilat este legat de albuminele plasmatice într-un procent înalt (80–95%), la dozele terapeutice de AAS, inclusiv la dozele mari antiinflamatoare.

Atenție! La concentrațiile toxice de salicilat (peste 400 mg/ml), procentul de legare al salicilatului de către albuminele plasmatice se reduce mult (la cca. 50%). În aceste condiții, forma liberă de salicilat se ridică la cca. jumătate din concentrația plasmatică de salicilat, depășind cu mult capacitatea de saturație a sintetazelor și fiind disponibilă pentru difuziune în țesuturi, cu efecte toxice grave.

Procentul de legare al salicilatului de albuminele plasmatice este redus semnificativ și în alte situații: hipoalbuminemie, hiperbilirubinemie, precum și la asocierea cu alte medicamente care circulă legate de albuminele plasmatice în procent ridicat (alte AINS-uri etc.).

Difuziunea și distribuția au loc la nivelul tuturor țesuturilor, dar inegal. Difuziunea prin bariera hematoencefalică este semnificativă, dar lentă. Difuziunea prin placenta este rapidă, cu RA la făt.

Atenție! În intoxicația acută, în perioada secundă, de acidoză metabolică, este favorizată difuziunea în țesuturi, inclusiv în creier (datorită creșterii la pH acid, a proporției de formă neionizată), cu accentuarea fenomenelor toxice, spre deosebire de perioada primară de alcaloză respiratorie, când este favorizată eliminarea.

Eliminarea se face pe cale renală (filtrare glomerulară și secreție tubulară activă), sub formă de metaboliți, predominant acid saliciluric (respectiv 70% acid saliciluric, 20% glucuronizi și 3% salicilat, pentru 1 g AAS și la pH=5).

Procentul de salicilat nebiotransformat și eliminat urinar crește cu doza de AAS, datorită saturării sistemelor enzimatic precum și cu pH-ul urinei.

Fdin.:**Acțiuni farmacodinamice:**

- *Analgezic moderat* (mecanism central talamic și periferic de inhibare a biosintezei de PGE₁, ce contribuie la durerea din inflamație prin sensibilizarea terminațiilor nervoase aferente la acțiunea algogenă a histaminei și bradikininei);
- *Antipiretic moderat* (mecanism hipotalamic);

- *Antiinflamator, antireumatic puternic* (mecanism de inhibare a biosintezei de PG inflamatore, prin acetilarea ireversibilă a ciclooxigenazei inducibile tip COX-2);

- efect antiinflamator imediat, dar de scurtă durată (*FAARD – fast acting antirheumatic drugs*);

- interferă cu mediatorii sistemului kaliceinic;

- stabilizează lizozomii;

- inhibă migrarea polimorfonuclearelor și macrofagelor în focarul inflamator;

- inhibă aderarea trombocitelor la peretele vascular agresionat.

- *Antiagregant plachetar*, la doze mici subanalgezice (mecanism de inhibare a biosintezei plachetare de TXA₂ proagregant, prin acetilarea ireversibilă a ciclooxigenazei constitutive tip COX-1);

- *Uricosuric*, prin inhibarea reabsorbției tubulare active a acidului uric (la doze de cca 2 g/zi); hipocolesterolemiant; hipoglicemiant;

Ftoxic:

a) Efecte secundare

Aparat digestiv:

- *efect ulcerigen*, prin hipersecreție gastrică acidă și scăderea cantității de mucus protector (mecanism de inhibare a biosintezei de PGL_2 și respectiv PGE_2 citoprotectoare, prin acetilarea ireversibilă a COX-1), cu gastralgie și reactivarea ulcerelor gastrice la ulceroși; nu produce formarea de ulcere gastrice (nu are potențial ulcerogen intrinsec, așa cum are fenilbutazona), dar favorizează apariția acestuia la bolnavii predispuși.

- *microhemoragii gastrice* (la 1 - 3 g/zi) cu melenă, cauzatoare de anemii feriprive; - iritația mucoasei gastrice, cu pirozis, gastralgii, grețuri, vomă, stimularea secreției de acid și scăderea secreției de mucus protector.

Sânge:

- hipocoagulare (antiagregant plachetar la doze mici și hipoprotrombinizant la doze mari), cu favorizarea microhemoragiilor și anemiei;

- hiperagregare plachetară, la dozele foarte mari antiinflamatoare (inhibarea biosintezei de PGL_2 antiagregant, prin acetilarea ireversibilă a COX-1 din endotelul vascular), cu favorizarea accidentelor trombotice.

- la bolnavii cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază poate produce hemoliză.

Aparat respirator:

- bronhoconstricție, cu *agravarea astmului bronșic* (mecanism de inhibare a biosintezei de PGE_2 bronhodilatatoare, prin acetilarea ireversibilă a COX-1);

Aparat renal:

- reducerea filtrării glomerulare (mecanism de inhibare a biosintezei de PGE_2 vasodilatatoare, prin inhibarea ireversibilă a COX-1) și *retenție hidrosalină*;

Aparat cardio-vascular:

- retenție hidrosalină, cu ușoară HTA;

- la doze mari (toxice) – deprimare cardiacă, vasodilație periferică.

SNC și analizatori:

- *euforie*;

- tulburări de echilibru și auditive; *acufene* (zgomote în urechi); $> 6 \text{ g}$

b) Reacții alergice mai frecvente pe teren alergic:

- erupții cutanate (eritem polimorf, eritem nodos, eritem pigmentat fix), purpură, porfirie;

- edem angioneurotic și laringian; șoc anafilactic.

Atenție! Sensibilizare încrucișată, în grupa AINS.

c) Sindrom Reye (hepatită fulminantă și edem cerebral) frecvent fatal, este precipitat la copii sub 4 ani, tratați cu AAS ca antihipertic în infecții virale (gripă, varicelă, hepatită).

Intoxicația acută:

- inițial, alcaloză respiratorie (prin stimularea centrului respirator, cu hiperventilație); - ulterior, acidoză metabolică (prin paralizia centrului respirator, cu acumulare de CO_2);

- respirație Kussmaul, convulsii, delir;

- vomă, poliurie, cetourie;

- epistaxis, hematemeză, hemoragii subcutanate;

- deces la copil (la 10 g AAS).

Tratamentul intoxicației acute

- spălături gastrice;

- perfuzii pentru restabilirea echilibrului acido-bazic și hidro-electrolitic.

Fepid:

CI:

- ulcer gastro-duodenal; astm bronșic;

- diateză hemoragică;

- sarcină (întârzie travaliul; sângerare postpartum);

- alergii la salicilați;

- **CI înainte de o intervenție chirurgicală (cu min. o săptămână).**

Fter. și Fgraf:

Indicații:

- algi moderate (nevralgii, mialgii, artralgii, cefalee etc);

- febră de etiologie diversă (procese inflamatorii, infecții microbiene și virale acute)

atenție! exclude infecțiile virale, la copii sub 4 ani;

- afecțiuni reumatismale inflamatorii (RPA, poliartrita reumatoidă);

- afecțiuni trombo-embolice (tromboze arteriale, profilaxia infarctului de miocard).

Tempul optim de administrare raportat la mese. Administrarea AAS în formele obișnuite *gastro-solubile* se face:

- între mese, în administrare ocazională;

- după mese, la administrări repetate sau dacă apar efecte de iritație gastrică (pirozis, epigastralgie).

Administrarea în forme *enterosolubile* se face între mese, netriturate și nemestecate.

Posologie, p.o.:

• Ca *analgezic și antihipertic*, la adult, 0,5 g (0,350-0,650 g) de 4-6 ori/zi, iar la copii, 65 mg/kg/zi, fracționat la 4-6 ore;

• Ca *antiinflamator*, la adult, 3-5 g (2,5-5,5g)/zi, în 3-5 prize, iar la copii, 100 mg (90-130mg)/kg/zi, fracționat la 4-6 ore;

• Ca *antiagregant plachetar*, la adult, 0,1-0,3 g odată/zi sau 0,3-0,5 g la 2-3 zile;

• în profilaxia infarctului de miocard, 0,3 g (0,160-0,325 g)/zi;

• în RPA (reumatism poliartricular acut), la copil, doza de atac de 0,1 g/kg/zi, fracționat la 4-6 ore, timp de 20-30 zile, apoi 2/3 din doza de atac, timp de 10-20 zile și 1/2-1/3, timp de 30-40 zile.

Atenție! CI: ca *antihipertic*, la copii cu *viroze febrile* (gripă, varicelă), deoarece poate induce *sindromul Reye*.

Atenție! CI automedicația continuă, mai mult de 10 zile la adult și mai mult de 5 zile la copil.

Monitorizarea RA:

- tinitus (zgomote în urechi);

- melenă (scaun negru, moale, lucios);

- sângerări (gingivoragii, echimoze).

Interacțiuni:

- băuturile alcoolice potențează tendința la microhemoragii;

- AINS potențează efectele secundare consecutive inhibiției COX-1 (gastrice, respiratorii, renale); asocierea AAS cu AINS este **CI**.

- crește toxicitatea hematologică a *metotrexatului* (doze mai mari de 15 mg/săptămână) – prin scăderea clearance-ului renal și prin deplasarea de pe proteinele plasmatiche. Asocierea este *contraindicată*;

- este contraindicată asocierea salicilaților în doze mari (mai mult de 3g/zi) cu antirombotice;

- *heparina* – risc de hemoragie digestivă;
- *anticoagulante orale* (acenocumarol) – asociere *nerecomandată* datorită creșterii riscului hemoragic;
- *antitrombotice* *plachetare* (ticlopidina) – potențarea riscului hemoragic; asocierea se face cu supravegherea timpului de sângerare;
- *antidiabetice* (insulină, clorpropamid) + AAS – mărirea efectului hipoglicemiant, prin acțiunea intrinsecă hipoglicemiantă a AAS și prin deplasarea antidiabeticului de pe proteinele plasmactice;
- efectul antihipertensiv al *diureticelor* și al *inhibitoarelor enzimice de conversie* poate fi contracarați prin retenția hidrosalină;
- la asociere cu *glucocorticoizi* crește riscul ulcerigen al celor 2 substanțe, cu posibilitatea apariției hemoragiei gastrice;
- *pentoxifilina* crește riscul hemoragic al AAS.

Sarcina și alăptarea

- utilizat cu prudență în primele 5 luni (150 mg/zi);
- *contraindicat* din luna a 6-a, cu excepția utilizărilor cardiologice și obstetricale (foarte rare și supravegheate atent)
- *contraindicat* la femeile care alăptează, deoarece trece în laptele matern.

Influențarea testelor de laborator: pH, colesterol, acid uric, etc.

AMBROXOL

Str. chim.: metaboliți hidroxilați al bromhexinei; clorhidrat.

Fcin.:

- absorbție p.o. rapidă și aproape totală, dar Bd. este redusă (la aprox. 1/3), datorită primului pasaj hepatic;
- legare de proteinele plasmactice în procent mare (în medie 85%);
- difuzează în LCR, în laptele matern și prin placenta;
- concentrațiile în țesutul pulmonar sunt mai mari decât în plasmă (după administrare injectabilă);
- eliminare urinară majoritară sub formă de metaboliți;
- T1/2 plasmatic al ambroxolului este peste mediu (6 – 12 h), dar T1/2 plasmatic al ambroxolului și metaboliților este lung (aprox. 22 h);
- clearance-ul hepatic al ambroxolului este redus (în medie cu 30%) în afecțiunile hepatice;
- semiviața eliminării metaboliților este prelungită în insuficiența renală.

Fdin.:

- mucolitic mucoregulator;
- stimulant al secreției de surfactant pulmonar, fiind util în profilaxia sindromului de detresă respiratorie la nou-născut.

Efectul (per os) are latență de 30 minute și durată relativ lungă (6 – 12 h).

Ftox. și Fepid.:

RA (rar):

- reacții de intoleranță gastrointestinală (epigastralgie, diaree);
- reacții alergice (mai frecvent la indivizii atopici);
- bronhospasm (cu precădere la astmatici, în administrare inhalatorie).

CI: sarcină (primele 3 luni). Prudență: ulcer gastroduodenal.

Precauții: administrare după masă, cu lichide.

Inter. și Fgraf.:

Indicații: boli respiratorii acute și cronice, episoade acute ale bronhopneumopatiilor cronice obstructive (BPOC).

Posologie p.o.:

- *adult*: 30 mg x 3/zi sau 60 mg x 2/zi (pentru creșterea efectului terapeutic);
- *copii 6-12 ani*: 30 mg x 2-3/zi;
- *copii 2-6 ani*: 15 mg x 3/zi;
- *copii 1-2 ani*: 15 mg x 2/zi.

Posologia menționată se recomandă pentru tratamentul inițial. După 14 zile, dozele pot fi reduse la jumătate.

Interacțiuni:

Administrarea concomitentă de ambroxol și antibiotice (amoxicilină, cefuroxim, eritromicină, doxiciclină) crește concentrația pulmonară a antibioticului.

ANTIACIDE

Baze farmacologice

Definiție

Antiacidele sunt medicamente ce reduc cantitatea de acid clorhidric (HCl) din cavitatea stomacului.

Mecanisme:

- mecanism chimic: reacție de neutralizare prin dublu schimb;
- mecanism fizic: adsorbție și film protector.

Baze farmacocinetice și farmacodinamice

- **Clasificarea, profilul farmacocinetic și profilul farmacodinamic, funcție de solubilitatea în H₂O și HCl:**

- alcalinizante;
- neutralizante;
- adsorbante.

a) Alcalinizante (carbonat acid de sodiu, fosfat disodic, citrat de sodiu)

Sunt solubile în H₂O și HCl.

În exces (doze peste echivalentul de neutralizare a HCl gastric):

- alcalinizarea conținutului gastric, cu scăderea vâscozității mucusului protector;
- stimulare secundară a secreției acide (efect rebound);

- absorbție intestinală, cu modificarea rezervei alcaline (alcaloză) și favorizarea litiazei renale.

b) Neutralizante (carbonat de calciu; oxid, carbonat bazic și trisilicat de magneziu; hidroxid și fosfat de aluminiu)

Sunt insolubile în H₂O și solubile în HCl.

În exces:

- ridică pH-ul gastric la maxim neutru (excepție MgO → pH = 9);
- nu se absorb și nu modifică rezerva alcalină;
- au alte efecte secundare, diferite, funcție de cation și anion.

c) Adsorbante (carbonat bazic de bismut, nitrat bazic de bismut; silicat de magneziu și aluminii; bentonite; acid alginic; almasilat; hidrotalcit)

Insolubile în H_2O și HCl .

Au efect antiacid redus, acționând prin:

- adsorbție de HCl ;
- film protector format la suprafața mucoasei gastrice ("pansamente gastrice").

În exces:

- nu se absorb;
- pot produce diverse efecte secundare.
- **Clasificarea, funcție de coeficientul de absorbție din tubul digestiv:**
- sistemice;
- nesistемice.

a) Sistемice (alcalinizantele)

Se absorb și pot produce alcaloză.

b) Nesistемice (neutralizante derivate de aluminii și adsorbantele)

Nu se absorb și nu produc alcaloză.

c) Semisistемice (se absorb parțial): *carbonatul de calciu și sărurile de magneziu*.

Baze farmacotoxicologice și farmacoeptidemiologice

Efectul rebound acid (creșterea secreției acide, ca urmare a administrării de antiacide) are următoarele mecanisme:

- prin neutralizare sau alcalinizare, înlăturarea acidității gastrice ce funcționează ca mecanism fiziologic autofrenator al secreției acide;
- datorită creșterii pH -ului gastric, stimularea secreției de gastrină antrală, ce declanșează - mecanismele secretorii gastrice; gastrina crește și motilitatea stomacului;
- Ca^{2+} în exces (în cazul carbonatului de calciu) stimulează secreția acidă în celulele parietale fundice.

Efect secundar, comun antiacidelor:

- scăderea activității proteolitice a pepsinei gastrice (la $pH > 5$) și inactivarea enzimei (la $pH = 7 - 8$) este un efect nedorit în perioadele digestive și benefic în perioadele interdigestive.

Efecte secundare diferite, funcție de grupă:

- Alcalinizantele $\rightarrow$ alcaloză, litiaza urinară;
- Neutralizantele și adsorbantele $\rightarrow$ constipație (excepție sărurile de magneziu);
- Sărurile de magneziu $\rightarrow$ efect laxativ.

Alte efecte secundare sunt funcție de substanță.

CI:

- hemoragii și perforații gastrice;
- abdomen acut.

Farmacoterapie și farmacografie

Antiacide de elecție: oxid de magneziu, hidroxid de aluminii.

Antiacide de alternativă: restul antiacidelor.

De evitat:

- alcalinizante neasociate;
- carbonatul de calciu în exces (efect rebound acid puternic, prin aportul de Ca^{2+}).

Indicații:

- dispepsie, gastrită hiperacidă, ulcer gastric și duodenal, esofagită de reflux la începutul tratamentului, până ce se instalează efectul inhibitor al secreției gastrice acide;

- asociere cu medicamentele cu capacitate ulcerigenă, așa cum sunt antiinflamatoarele steroidiene și nesteroidiene (ce blochează sinteza de PGE_2 stimuloare a secreției de mucus protector), pentru creșterea tolerabilității gastrice.

Forme farmaceutice magistrale sau industriale: pulberi, suspensii, geluri, comprimate.

Asocierile de antiacide sunt recomandate, din următoarele considerente farmacologice:

- potențarea capacității tampon, la doze mici (ce nu produc efecte secundare);
- antagonizarea reciprocă a unor efecte secundare; de B, I: asocierea derivaților de magneziu cu derivații de aluminii, calciu sau bismut, pentru a le contracara efectul constipant.

Asocierile de antiacide cu medicamente din alte grupe farmacodinamice poate fi benefică:

- cu acid alginic, pentru acțiune adsorbantă și protecție a mucoasei, foarte eficace în esofagită de reflux gastroesofagian;
- cu anticolinergice (atropina și anticolinergice de sinteză), pentru acțiune hiposecretoare acidă și antispastică (*atenție!* întârzie golirea stomacului);
- cu anestezice locale (ca anestezina), pentru calmarea durerilor.

Factorii ce condiționează eficacitatea terapeutică a antiacidelor:

- capacitatea neutralizantă;
- capacitatea secretorie gastrică;
- viteza de golire a stomacului.

Asfel:

- pe nemâncate, antiacidele rămân în stomac 10 - 20 minute;
- pe mâncate, antiacidele rămân în stomac cca 2 - 3 ore.

Farmacografie:

Schema rațională de tratament:

- prima doză la 1 oră după ingestia alimentelor, când efectul de tamponare al acestora scade;
- a doua doză după alte 2 ore;
- apoi, ciclul se reia după următoarea masă;
- o ultimă doză seara la culcare.

În ulcerul duodenal:

- antiacide în doze echivalente cu 100 - 120 mEq HCl , la o oră și 3 ore după mese, precum și înainte de culcare (cca 960 mEq H^+/zi);
- durata tratamentului, în medie 1 1/2 - 2 luni.

În ulcerul gastric:

- antiacide în doze pe jumătate, la aceeași timp;
- durata tratamentului, în medie 1 - 1 1/2 luni.

Interacțiuni

Antiacidele pot produce interacțiuni cu numeroase medicamente, prin mecanisme farmacocinetice:

- modificarea absorbției digestive sau eliminării renale, ca o consecință a modificării pH-ului local, sistemic și urinar;
- modificarea absorbției, prin formarea de chelați neabsorbabili.

Exemple:

- Diminua absorbția pentru: digoxin, acid acetilsalicilic, cimetidină, prednison, propranolol, benzodiazepine, fenotiazine, anticoagulante, chinolone, captopril, tetraciline (complexe insolubile cu Ca^{2+} , Al^{3+}), fier (Fe^{3+} este redus la Fe^{2+} absorbabil, în prezența de HCl), fluoruri (săruri de Al^{3+} neabsorbabile);
- Cresc absorbția pentru: teofilină (*atenție!* teofilina are un indice terapeutic mic), acid valproic, levodopa, sulfonamide, dicumarol etc.;
- Alcalinizantele cresc eliminarea renală a medicamentelor acide (*ex.* barbiturice, salicilați), prin alcalinizarea urinei și favorizarea disocierii și o scad pe cea a medicamentelor bazice (alcaloizi, efedrină etc).

Atenție! Alcoolul, cafeaua și tutunul scad efectul antiacidelor.

Regula generală: antiacidele se administrează la intervale de 1-2 ore, față de alte medicamente.

Înfluențarea testelor de laborator

În sânge: cresc pH-ul (alcalinizantele);

În ser:

- cresc Ca^{2+} , Mg^{2+} (carbonatul de calciu, sărurile de magneziu);
- scad fosfatul (hidroxidul de Al^{3+});
- scad fierul (fosfatul de aluminiu);
- scad creatinina ("sindromul alcalin").

Alcalinizante**CARBONAT ACID DE SODIU****Propri. fiz. chim.:**

- solubil în apă și acizi (cu degajare de bioxid de carbon);
- sol. 1,39 % este izoosmotică cu serul sanguin;
- sol. 5 % are pH = 8,5 (este incompatibilă cu sărurile de baze organice);
- 1 g carbonat acid de sodiu conține 11,9 mEq sodiu (este *Cl:* în dieta desodată, HTA, IC, IR, ciroză).

Fcin.:

- în sucul gastric: $\text{NaHCO}_3 + \text{HCl} = \text{NaCl} + \text{H}_2\text{CO}_3 = \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$;
- în exces: alcalinizează conținutul gastric; se absoarbe și poate produce *alcaloză* și alcalinizarea urinei; consecințe asupra absorbției, difuziunii și eliminării urinare a unor medicamente acide și bazice.

Fdin.:

- acțiunea antiacidă are $L = 15$ min. și durată scurtă;

Ftox.:

- în exces, alcalinizarea conținutului gastric, cu scăderea vâscozității mucusului protector al mucoasei și cu *efect rebound acid* (prin scăderea pH-ului acid care are efect fiziologic autofrenat al secreției acide);
- în cantități mari, *alcaloză*;
- timp îndelungat, în asociere cu aport crescut de calciu (lactate, carbonat de calciu) favorizează calculoza (litiaza) urinară.

Fepid.:

- *Cl:* insuficiență renală; edeme;
- *Precauții:* predispoziție la litiaza renală; HTA, insuficiență cardiacă congestivă.

Fter.:

- a) - hiperaciditate gastrică;
- b) - stări de acidoză (în absența insuficienței renale);
- c) - alcalinizarea urinei, în intoxicații cu acizi organici (barbiturice).

Fgraf.:

- Ca antiacid: per os, în asociere cu alte antiacide, la 1-2 ore după masă (doze de 5-10 ori mai mici decât dozele de 1-2 g necesare în administrare singulară);
- Pulberea alcalină (Bourget) este asocierea de carbonat acid de sodiu + fosfat de sodiu + sulfat de sodiu, în cantități respective de 6, 4, 2 g, pentru 1 l sol. (pH = 8,2 - 9,8); se bea un pahar (150 - 200 g) x 1-2 / zi, cu 1/2 h înainte de masă, ca *slab coleretic*, pentru drenarea ușoară a căilor biliare;

Interacțiuni:

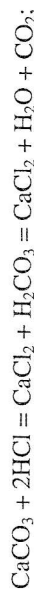
- Carbonatul acid de sodiu crește efectul medicamentelor bazice, prin alcalinizarea urinei și favorizarea reabsorbției tubulare; *ex.:* amfetamina, petidina, efedrina, chinidina;
 - Carbonatul acid de sodiu scade efectul medicamentelor acide, prin diminuarea reabsorbției tubulare; *ex.:* barbiturice, salicilați, fenilbutazona, acid nalidixic, peniciline, sulfamide.
- Incompatibilități în soluție:*
- cu săruri de alcaloizi și baze organice (amine, fenotiazine, aminoglicozide); *ex.:* atropina sulfurică, efedrina sulfurică, morfina sulfurică, papaverina clorhidrică, noradrenalina bitartrat, lidocaina clorhidrică, procaina clorhidrică, clorpromazina clorhidrică, aminoglicozide sulfati (streptomicina sulfurică, kanamicina sulfurică);
 - cu penicilina G potasică sau sodică;
 - cu săruri de cationi bivalenți și trivalenți; *ex.:* săruri de calciu (clorură, gluconat), sulfat de magneziu.

Neutralizante**CARBONAT DE CALCIU****Propri. fiz. chim.:**

- solubil în acizi (cu degajare de CO_2).
- Conținut de calciu = 400 mg / 1 g CaCO_3 .

Fcin.:

- per os, cu acidul clorhidric din sucul gastric, reacție de neutralizare prin dublu schimb:



- *din CaCl_2 solubilă, Ca^{2+} se absoarbe max. 20 %;* restul formează săruri insolubile (carbonați, fosfați), ce se elimină prin scaun;

- în exces, carbonatul de calciu mai poate reacționa și cu acizii din colonul ascendent, neutralizându-i; sărurile formate se elimină prin scaun.

Fdin.:

- acțiune antiacidă neutralizantă intensă;

Ftoxic:

- în exces față de echivalentul de HCl gastric, nu se dizolvă, are efect *constipant* și se elimină prin scaun;
- Doze mari (peste 2 g/odată și 8 g/zi) antrenează *efect rebound acid*, prin următoarele mecanisme:
 - stimularea secreției de gastrină, consecința creșterii pH-ului;
 - efectul direct stimulator al Ca^{2+} , la nivelul celulelor parietale;
 - hipercalcemie în caz insuficiență renală;
 - sindrom alcaline-lapte (la asocierea unui tratament îndelungat cu doze mari de carbonat de calciu, cu lapte, frișcă) cu hipercalcemie marcată (ce inhibă secreția de parathormon), retenție de fosfor și precipitarea sărurilor de calciu în rinichi.

Fter. și Fgraf:

- a) cu antiacid, în doze mici ($D = 0,5-1$ g/o dată), asociat cu alte antiacide;
- b) ca antiidiareic, în doze mai mari ($D = 2-10$ g/zi), dar tratament scurt;
- c) ca supliment în hipocalcemie ușoară ($400\text{mg} - 2\text{g}$ calciu / zi), în funcție de nivelul calcemiei;
- d) pentru reducerea absorbției intestinale a ionului fosfat (se formează complexe insolubile), la pacienții cu IRC asociată cu hiperfosfatemie (D inițială = $2,5\text{g}$ / zi, se poate crește până la 17g / zi).

Interacțiuni:

- Atenție!** calciul formează chelați neabsorbabili cu tetraciclina și nu se administrează asociat per os.
- Scade absorbția pentru bisfosfonați, fluoruri, unele fluorochinolone.
- Hipercalcemie la asociere cu vitamina D (crește absorbția gastro-intestinală a calciului) sau cu diuretice tiazidice (reduc excreția urinară a calciului).

DERIVAȚI DE MAGNEZIU

Oxid de magneziu (sin. magnesia usta, magnesia calcinată), hidroxid, carbonat bazic și trisilicat.

Sunt insolubili în apă și solubili în acizi.

Fcin.:

- per os, reacționează cu acidul clorhidric gastric, cu formare de MgCl_2
 $\text{Mg}(\text{OH})_2 + 2\text{HCl} = \text{MgCl}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$;
- $5 - 10\%$ magneziu se *absoarbe din MgCl_2 solubilă* și se elimină renal; restul se elimină digestiv;
- oxidul de siliciu coloidal (format din trisilicat de magneziu) se absoarbe în cantitate mică și se elimină renal.

Fdin.:

Oxidul poate crește pH-ul gastric până la 9;

Trisilicatul are

- acțiune lentă și prelungită;
- mecanism neutralizant și adsorbant.

Ftoxic:

- în exces, efect secundar *laxativ* ($2-5$ g oxid sau carbonat) sau purgativ (doze mari);
- în insuficiența renală și hipermagnezemie prin retenție de magneziu, oxidul de magneziu poate provoca tulburări cardiovasculare, neuromusculare (atonie musculară) și sedare intensă.

Fter. și Fgraf:

- ca antiacide, în asociere cu alte antiacide;
- asocierea cu carbonat de calciu și derivați de aluminiu este indicată, pentru antagonizarea efectului secundar constipant al acestora;

Posologia:

- oxidul și hidroxidul, $0,15-0,50$ g o dată ($400-800$ mg/zi);
- carbonatul, $0,25-1$ g o dată;
- trisilicatul, $0,5-2$ g o dată.

Interacțiuni: *derivați de magneziu scad biodisponibilitatea digoxinei, tetraciclinei și bisfosfonaților.*

DERIVAȚI DE ALUMINIU**Hidroxidul de aluminiu și fosfatul de aluminiu**

Sunt insolubili în apă și solubili în acizi; Suspensiile apoase 4% au pH-ul respectiv 10 și $5,5 - 6,5$.

Fcin.:

- Per os, reacționează cu acidul clorhidric gastric, formând AlCl_3 , din care Al^{3+} se absoarbe limitat, eliminându-se urinar:



- Hidroxidul de aluminiu în exces formează săruri insolubile (fosfat, carbonat), ce se elimină digestiv.

Fdin.:

pH-ul gastric nu este crescut peste 3 -4.

Acționează prin mai multe mecanisme:

- neutralizant;
- adsorbant;
- astringent și decongestionant al mucoasei gastrice;
- inhibitor al pepsinei (Al^{3+});
- stimulant al secreției de PGE_2 .

Ftoxic:

Efecte secundare:

- *constipație*;
- *hipofosfatemie și osteomalacie*, datorită împiedicării absorbției fosfatului prin formarea fosfatului de aluminiu insolubil și eliminarea prin fecale (la doze mari și tratament îndelungat);
- fosfatul de aluminiu leagă fierul, eliminându-l prin fecale și producând deficit de fier;
- hiperaluminemie în insuficiență renală (cu ataxie, apraxie, demență).

Fter. și Fgraf:

Acțiunea antiacidă a fosfatului de aluminiu este mică și nu este activ în ulcer duodenal;

Este indicat în:

- gastrita hiperacidă;
- sindrom diareic.
- reducerea absorbției intestinale a ionului fosfat (se formează complexe insolubile), la pacienții cu IRC asociată cu hiperfosfatemie (Doze individualizate, până la 10g / zi).

Posologie:

- hidroxidul 0,5-1g o dată;
- fosfatul 0,4-0,8g o dată.

Interacțiuni: Atenție! Derivați de aluminiu (în special hidroxidul de aluminiu):

- scad biodisponibilitatea multor medicamente (tetraciclină, digoxină, propranolol, preparate cu fier etc.);
- cresc biodisponibilitatea diazepamului (mecanism neelucidat).

Adsorbante**SĂRURI DE BISMUT**

Carbonatul bazic de bismut și azotatul bazic de bismut sunt insolubili în apă și în acizi.

Reacționează cu hidrogenul sulfurat din intestin, formând *sulfura de bismut ce imprimă fecalelor culoarea neagră*.

Fcin.:

Bismutul are absorbție digestivă redusă; nitratul redus la nitrit se absoarbe.

Fdin.:

Acțiune antiacidă prin mecanism:

- adsorbant;
- protector mecanic pentru mucoasă;
- astringent.

Ftox.:**Efecte secundare:**

- Digestive: *constipație*, prin legarea H_2S (stimulantul fiziologic al peristaltismului);
- Sistemic, după absorbție:
- bismutul $\rightarrow$ *tulburări hepatice, renale, stomatite; encefalopatie reversibilă*;
- nitritul (produs de la nitrat) $\rightarrow$ *metemoglobinemie, hTA*.

Fter. și Fgraf.:

- a) ca antiacide, în asociere cu alte antiacide, 0,5-2g o dată;
- b) ca pansament gastric, 5 g x 2 / zi, în suspensie apoasă extemporanee, cu 30 min. înainte de masă.

DERIVAȚI DE ALUMINIU ȘI MAGNEZIU**Silicat hidratat de aluminiu și magneziu (ALMASILAT)**

Insolubil în apă, dar formează dispersii coloidale; dispersia coloidală 4 - 5 % are pH = 9 - 10.

Ca antiacid are mecanism adsorbant (adsorbe HCl , toxine, virusuri, microorganisme).

Fter. și Fgraf.:

Indicat ca:

- antiacid, în doză de 1g o dată;
- antiidiareic.

Interacțiuni: adsorbe molecule active; *ex.:* alcaloizi.

CARBONAT HIDRATAT DE ALUMINIU ȘI MAGNEZIU (HIDROTALCIT)

Insolubil în apă.

Ca antiacid are mecanism adsorbant.

Fter. și Fgraf.: indicat ca antiacid, în doze de 0,5-1 g o dată.

BENTONITE

Propr. fiz. chim.: Silicați de aluminiu hidratați, naturali (formați în special din montmorilonit), cu mici cantități de magneziu, fier, carbonat de calciu.

Insolubile în apă, dar formează dispersii coloidale (sol. sau gel), funcție de concentrație, cu volume de 10-12 ori mai mari decât volumul pulberii.

Suspensia 2 % are pH = 9,5 - 10,5.

Fter.: Indicații:

- ca antiacid (mecanism adsorbant și protector al mucoasei);
- ca agent de suspensie.

ACID ALGINIC**Acid alginic și alginatul de sodiu.**

Acidul alginic este acid poliuronic, obținut din alge *Phaeophyceae*, în special din *Laminaria*.

Propr. fiz. chim.:

Este insolubil în apă, solubil în hidroxizi alcalini.

Dispersia 3 % în apă are pH = 1,5 - 3,5.

Alginatul de sodiu este solubil în apă, formând soluții coloidale.

Fdin.:

Acțiunea antiacidă are mecanism:

- adsorbant;
- protector al mucoasei gastroesofagiene.

Fter.:

Indicat ca antiacid și antiregurgitant:

- *de elecție în reflux gastroesofagian*;
- în asociere cu alte antiacide, în gastroduodenite.

BISACODIL

Fcin.: Prodrog transformat la metabolitul activ în intestinul subțire. Este administrat în forme farmaceutice enterosolubile.

Fdin.:

Laxativ-purgativ iritant (de contact), din clasa derivaților de difenilmetan, cu proprietăți asemănătoare fenolfaleinei (Ciocolax®). Acționează la nivelul mucoasei colonului, producând un peristaltism asemănător celui fiziologic, cu eliminarea unui scaun moale la 6-8 ore, după administrarea unei doze terapeutice pe cale orală. Administrat intrarectal, purgația se produce repede, după 20-60 minute.

Ftoz.:

- la tratamentul îndelungat, abuziv cu purgative iritante, apare "boala laxativelor", manifestată prin colici puternice și pierderi de apă, electroliți (1 hipopotasemie) și/sau vitamine;
- la folosire repetată, poate accentua constipația, favorizând abuzul de purgative;
- "colon catarctic" colon aton, *nefuncțional* (consecința a unor leziuni histologice mai profunde, care pot afecta chiar plexul mienteric);
- reacții alergice, manifestate prin erupții cutanate;
- la administrare intrarectală, poate produce iritația mucoasei sau proctită.

Fepid. CI:

- hipersensibilitate la bisacodil;
- apendicită acută, abdomen acut;
- obstrucție intestinală;
- rectocolită ulcero-hemoragică, boala Crohn;
- copii < 4 ani.

- administrarea intrarectală este CI în caz de fisuri anale, proctită sau hemoroizi ulcerativi.

Se recomandă prudență în cazul administrării bisacodilului la copii, întrucât poate fi tulburat reflexul de defecație și activitatea motorie normală a intestinului. De asemenea, administrarea în sarcină și alăptare impune prudență.

Fter.:

- tratamentul simptomatic al constipației cronice, însă numai ca *adjuvant al măsurilor igienico-dietetice* (exerciții fizice, dietă bogată în lichide, fibre și alimente laxative, educație pentru formarea unui reflex de defecație);
- pentru evacuarea colonului înaintea intervențiilor chirurgicale abdominale, examenelor radiologice ale tubului digestiv sau altor organe abdominale și examenelor proctologice.

Fgraf.:

- *Pentru efect laxativ, în constipație:*
 - *adulți* - p.o. - 10 mg seara la culcare → scaun a doua zi;
 - 10 mg cu 1/2 oră înainte de masă de dimineață → efect la 5-6 ore.
 - intrarectal - 10 mg (1 supozitor) pentru evacuare în scurt timp de la administrare (ex. adm. imediat după trezire → efect imediat după micul dejun).
 - *copii* > 4 ani - p.o. - 5 mg seara sau intrarectal 5 mg dimineața.
- *Pentru efect purgativ, în scopul pregătirii pacientului pentru examinarea radiografică a abdomenului sau pre- sau postoperator:*
 - *adulți:* 10-20 mg p.o. seara la culcare și 10 mg intrarectal dimineața următoare.

Calea intrarectală este folosită preoperator pentru înlocuirea clismei, pentru pacienții aflați la pat.

- *copii* > 4 ani: 5 mg p.o. seara la culcare și 5 mg intrarectal dimineața următoare.

Supozitorul trebuie introdus în rect suficient de profund pentru a nu produce leziuni anale.

Interacțiuni:

- cu antiacide - în cazul drajeurilor cu bisacodil, stratul de drajefiere se dizolvă repede;
- cu digoxină - hipopotasemia produsă de bisacodil agravează toxicitatea digoxinei;
- cu amfetricina B sau cu corticosteroizi sistemici - este potențată hipopotasemia.

BROMHEXIN**Propr. fiz. chim.:**

- structură chimică: derivat de ciclohexilmetilamină, derivat sintetic de la vasicină, alcaloid din specia *Adhatoda vasica*.
- fotosensibil.

Fcin.:

- Bd. p.o. foarte redusă (sub 20%) datorită efectului înalt al primului pasaj hepatic;
- legare de proteinele plasmatică înaltă (90 - 99%);
- biotransformare la *ambroxol, metabolit activ*;
- eliminare urinară, predominant ca metaboliți conjugați, inactivi;
- T1/2 lung (12 - 24h).

Fdin.:

- Mucolitic mucoregulator.

Mecanismul acțiunii mucolitice: stimulează activitatea lizozomilor, crescând secreția enzimelor ce hidrolizează mucopolizaharidele. Are și mecanism mucoregulator, modificând compoziția mucinei în sensul creșterii sintezei de sialomucine acide, prin stimularea sialtransferazei.

- Ameliorează clearance-ul muco-ciliar;

- Crește IgA și IgG, în parenchimul pulmonar.

Ftox. și Fepid.:

- grețuri, vărsături, dureri abdominale, iritație gastrică; *poate agrava evoluția unui ulcer gastroduodenal*;
- crește transaminazele serice;
- *bronhospasm* (după aerosoli); prudență la astmatici, caz în care se va asocia cu bronhodilatatoare;
- rar, reacții adverse alergice la nivelul tegumentelor și mucoaselor, edem Quincke, insuficiență respiratorie, febră și frisoane, șoc anafilactic.

CI: - hipersensibilitate la bromhexin;

- afecțiuni bronșice cu acumulare masivă de secreții (sindrom ciliar malign);
- sarcină și alăptare.

Prudență - insuficiența renală severă, când se acumulează produși de degradare

Fter. și Fgraf.:

Indicații: traheobronșite simple și astmatiforme, cu emfizem, bronșiectazie, pneumoconioze, laringite, postoperator și după examen bronhologic (pentru profilaxia complicațiilor la nivelul aparatului respirator).

Posologie p.o.:

- *adulți:* 8 - 16 mg x 3 - 4 ori/zi;
- *copii peste 10 ani:* 4 - 8 mg x 3 ori/zi;
- *copii 4 - 10 ani:* 4 mg x 3 ori/zi;
- *copii 1 - 4 ani:* 4 mg x 2 ori/zi.

Interacțiuni:

- îmbunătățește distribuția antibioticelor la nivelul arborelui traheobronșic (eritromicina, cefalexina, oxitetraciclina);
- administrarea concomitentă cu antitusive este însoțită de scăderea eliminării prin tuse a secrețiilor bronșice fluidificate;
- asocierea cu medicamente iritante gastric crește riscul apariției tulburărilor gastrice.

BUTAMIRAT**Fcin.:**

- p.o., absorbție rapidă și completă;
- biotransformare la metaboliți activi antitusivi: acid 2-fenil butiric și dietilaminoetoxietanol, cu T_{1/2} mai lung decât precursorul.

Fdin.:

- antitusiv cu acțiune centrală, la nivelul centrului tusei;
 - reduce rezistența căilor aeriene.
- Ftoxic și Fepid.:**
- tulburări digestive: greață, diaree;
 - erupții cutanate;
 - vertij.

CI: sarcină (primul trimestru), alăptare (insuficiente date), hipersensibilitate.

Fter. și Fgraf.:

Indicații: tuse acută, tuse convulsivă, oprirea tusei pre- și postoperator sau în caz de bronhoscopie.

Posologie p.o.:

- adulți: 22,5 mg x 4/zi (sirop – 15 ml x 4/zi);
- copii peste 12 ani: 22,5 mg x 3/zi (sirop – 15 ml x 3/zi);
- copii 6-12 ani: 15 mg x 3/zi (sirop – 10 ml x 3/zi);
- copii 3-6 ani: 7,5 mg x 3/zi (sirop – 5 ml x 3/zi);
- copii 1-3 ani: 3,4 mg x 4/zi (sol. orală – 15 pic. x 4/zi);
- copii 2 luni – 1 an: 2,3 mg x 4/zi (sol. orală – 10 pic. x 4/zi).

CARBOCISTEINA

Str. ch.: S carboximetilcisteină.

Fcin.:

- absorbție p.o. rapidă, dar B_d mică (< 10%), datorită primului pasaj intestinal și hepatic final;
- eliminare urinară, nebiotransformată și ca metaboliți;
- T_{1/2} scurt (aprox. 2 h).

Fdin.:

- bronhosecretolitic prin mecanism mucolitic – acționează direct asupra secrețiilor bronșice rupând diferitele legături chimice responsabile de agregarea macromoleculelor proteoglicidice care formează scheletul mucusului; fluidifică astfel secreția modificată patologic în diferite afecțiuni ale aparatului respirator, ușurând expectorația;

- corectează proprietățile reologice ale secreției bronșice.

Ftoxic și Fepid.:

- tulburări gastrointestinale (gastralgie, greață, diaree); administrare cu prudență la pacienții cu ulcer gastroduodenal;
- sarcină – deși nu au fost evidențiate efecte teratogene sau fetotoxice, medicamentul se va utiliza numai dacă este absolut necesar;
- alăptare – nu există informații despre trecerea carbocisteinei în laptele matern; datorită toxicității sale scăzute, riscul potențial pentru sugar pare acceptabil, permițând alăptarea.

Fter. și Fgraf.:

Indicații: tratamentul dificultăților de expectorație în infecții bronhopulmonare, bronhopneumonie cronică obstructivă și mucoviscidoză;

Posologie: adulți – 0,75g x 3 ori /zi (15 ml sirop 5 % x 3 /zi), la distanță de ingestia de alimente; **copii** – în funcție de vârstă, max. 0,1 g de 2 – 3 ori/zi; durata tratamentului nu trebuie să depășească 5 zile.

Atenție! Produsele pentru copii (sirop 2%) nu sunt OTC.

Interacțiuni și reacții adverse datorate adjuvanților:

- alcool etilic – se recomandă prudență în cazul asocierii cu:
- substanțe cu efecte de tip disulfiram: disulfiram, cefamandol, cefoperazon, cloramfenicol, griseofulvină, sulfonamide antidiabetice, metronidazol, tinidazol;
- deprimante ale SNC;
- zaharoză – prudență la diabetici;
- sodiu – prudență la pacienții care urmează o dietă hiposodată;
- parabenii – reacții alergice cutanate (urticarie).

CETIRIZINA**Fcin.:**

Se absoarbe rapid din tractul gastro-intestinal, picul plasmatic este atins la 1 oră, ingestia de alimente nu influențează mărimea absorbției, dar poate scădea viteza absorbției. Se leagă de proteinele plasmatică 93%. Se metabolizează puțin, ea fiind metabolitul carboxilat al hidroxizinei. T_{1/2} terminal este 7-11 ore după o doză de 10 mg la adulți sănătoși. T_{1/2} crește la subiecții cu disfuncție renală.

Fdin.: antihistaminic H₁ de generația a doua.

Ftoxic.: RA: somnolență, cefalee, amețeală, stare de agitație, uscăciune a gurii și disconfort gastrointestinal.

Fepid.: CI: hipersensibilitate la oricare dintre componentele produsului.

Precauție: La șoferi sau persoane cu activități de precizie. Nu este recomandată la copii sub 12 ani precum și la femei gravide sau care alăptează.

Fter. și Fgraf.:

Se recomandă p.o. 5-10 mg o dată/zi în rinita alergică, urticaria cronică idiopatică, înțepături de înțări, astm moderat.

Sunt OTC comprimatele de 10 mg; **atenție!** soluția orală 10 mg/ml nu este OTC (P-6L).

CLORCHINALDOL

Struct. chim.: derivat de 8 - hidroxichinoline halogenate (halochine).

Fcin.:

- administrat oral, se absoarbe în proporție redusă, cel mult 25%;
- realizează concentrații mari în intestin.

Fdin.:

- amebicid intestinal (luminal), numit și antiseptic intestinal;
- activ față de chisturile amebiene și indicat la purtătorii asimptomatici de chisturi;
- util uneori în dizenteria bacilară, enterite și enterocolite acute.

Ftoxic.: halochinele sunt considerate medicamente cu risc, mai ales la doze mari.

RA:

- disconfort gastric, greață, vomă, diaree, cefalee;
- fenomene de iodism, ocazional o ușoară creștere a volumului tiroidei;
- foarte rar (tratamente prelungite) apare un sindrom de "neuropatie mieloopitică subacută" cu tulburări neurologice, vegetative, psihice, de vedere (mergând până la orbire).

Fter.: indicații în infecții intestinale, bacteriene, amebiene și micotice; tulburări intestinale consecutive folosirii antibioticelor, schimbării alimentației sau climii; diaree estivale; dizenterie amebiană (forme ușoare), candidoză și giardioză.

Clorhidraldolul este indicat și extern în plăgi infectate, plăgi de decubit, în micoze cutanate și în pemfigusul nou-născutului și alte piodermite ale copilului

Ftox.: CI: Alergie la produs, IR sau IH severă, IC gravă, sarcină în primul trimestru.
Fgraf. p. o.: *Adulti:* Curativ, 100-200 mg de 3 ori pe zi; profilactic, 100 mg de 3 ori pe zi. *Copii:* 10 mg/kg/zi.

DIPRIDAMOL**Fcin.:**

- p.o., absorbție incompletă;
- legare în procent de peste 90% de proteinele plasmatiche;
- biotransformare la nivel hepatic;
- circuit enterohepatic, cu întârzierea eliminării;
- eliminare predominant prin scaun (consecutivă excreției biliare).

Fdin.:

- coronarodilatator, prin inhibarea recaptării adenozeinei; crește debitul sanguin coronarian;
- Nu are acțiune imediată asupra crizelor de angor pectoris și nu crește rezistența la efort a bolnavilor cu cardiopatie ischemică, însă în administrare prelungită poate să scadă intensitatea crizelor și intervalul de apariție a acestora, uneori chiar să le suprimă.

- antiagregant plachetar, la concentrații mari, realizate *in vitro*. La administrarea *in vivo* a dozelor obișnuite nu se realizează concentrații plasmatiche eficiente față de adeziunea și agregarea plachetară. Singurul efect evident al dipridamolului constă în prelungirea vieții plachetelor. La nivel molecular, acționează prin inhibarea fosfodiesterazei plachetare, cu creșterea concentrației de AMP_c în plachete.

- favorizează sinteza de ATP, în miocard, ameliorând producerea și utilizarea energiei cu creșterea capacității de lucru a fibrei miocardice;

- efect inotrop pozitiv moderat; crește frecvența cardiacă;
- vasodilatație periferică cu tendință la hTA (prin creșterea nivelului de AMP_c, datorită inhibării fosfodiesterazei).

Ftox. și Fepid.:

RA minore și rare (greață, vomă, diaree, tahicardie, cefalee, bufeuri, hTA, erupții cutanate), la doze mari (400 mg/zi);

- poate induce dureri precordiale sau poate agrava un angor preexistent;

CI:

- criză de angină pectorală;
- infarct miocardic acut recent;

- hTA;
- angină instabilă;
- tulburări de coagulare.

Precauții: insuficiență cardiacă, sarcină (trimestrele al II-lea și al III-lea).

Fter. și Fgraf./OTC:

Indicații și posologie:

- a) în cardiopatie ischemică:

- tratament de fond, prelungit, p.o., cu 30 min. înainte de masă, 100-200 mg x 3/zi;

- b) Ca antiagregant plachetar, în prevenirea tromboemboliilor, p.o., 100 mg x 3-4/zi, asociat cu un anticoagulant oral sau cu acid acetilsalicilic.

Interacțiuni:**Antagonism:**

- cu derivații de xantină, antagoniști ai adenozeinei (cafeina, teofilina, aminofilina)

Sinergism:

- cu anticoagulante sau antiagregante plachetare – pericol de hemoragii (se vor reduce dozele în cazul asocierii);
- cu alcool etilic – potențarea vasodilației, cu risc de hTA.

DROTAVERINA**Fcin.:**

- Per os, absorbție rapidă și aproape completă, dar Bd sub 75% (cca 65%), datorită efectului primului pasaj hepatic;
- Legarea de proteinele plasmatiche în procent înalt (95-98%);
- Biotransformare hepatică aproape totală:

- în faza I, prin O-desetilare, la 3 metaboliți monofenolici, dintre care principalul metabolit este 4'-desetil-drotaverina;

- în faza a II-a, prin glucurononconjugare la hidroxilul fenolic;

- Prin placenta, drotaverina și metaboliții săi difuzează în cantități mici;

- Eliminarea sub formă de metaboliți, prin urină majoritar (51-74%) și prin fecale (10-48%), în timp de cca 6 zile (168 h);

- T_{1/2} plasmatic (în faza β de eliminare) este lung (16-22 h) după administrare p.o. și scurt (2,4 h) după administrare i.v.

Fdin.:

- derivat de izochinolină, cu acțiune antispastică directă, muscilotropă, prin inhibarea fosfodiesterazei, cu creșterea AMP_c în celulă, ceea ce conduce la relaxarea mușchilor netezi;

- inhibă selectiv fosfodiesteraza tip IV din celulele musculaturii netede, fără a afecta fosfodiesteraza tip III din miocard și musculatura netedă vasculară; de aceea nu prezintă efecte cardiovasculare ale muscilotropelor neselective (papaverina);

- spasmolitic superior papaverinei (de 2-4 ori) și datorită absorbției mai rapide și legării reduse de proteinele plasmatiche.

- Efect ce tip anticalcic (secundar mecanismului principal inhibitor de PDE IV).

Mecanism:

- a) Inhibiția fosfodiesterazei (PDE), cu creșterea concentrației de AMP_c, care declanșează mecanismele celulare de relaxare a mușchiului neted;

Avantaj! Inhibă specific izoenzima PDE IV care se află în mușchii netezi gastrointestinali, urinari și uterini, având astfel acțiune relaxantă predominantă la

nivel gastrointestinal, urinar și uterin. Nu inhibă semnificativ izoformele PDE III și V, astfel că la dozele terapeutice nu are efecte secundare cardiovasculare semnificative.

b) Secundar creșterii concentrației de AMPc este stimulat transportul ionului de Ca^{2+} din citoplasmă către reticul sarcoplasmic și spațiul extracelular, cu reducerea concentrației de Ca^{2+} intracitoplasmatic (efect anticalcic).

Fto_x și Fepid:

R.A. (frecvență mică, cea 3%): vertij, cefalee (vasodilație), insomnie, greață, amețeli, constipație, palpitații, h.TA după administrare i.v.

Avantaj/ Efecte secundare cardiovasculare mai slabe (deoarece la doze terapeutice nu inhibă practic PDE III cardiovasculară).

CI: bloc A-V de grad II sau III, insuficiență cardiacă severă, insuficiență hepatică și renală.

Prudență și precauții:

- administrarea i.v. se face în poziție culcată;

- **administrare cu prudență în timpul sarcinii și alăptării.**

FTER:

- spasmul musculaturii netede asociat suferințelor de origine biliară: litiază biliară, colecistită, colangită;

- spasmul musculaturii tractului urinar, asociat suferințelor de origine renală: litiază renală, uretrolitiază, pielită, cistită;

- suferințe ale tractului gastro-intestinal: spasme ale musculaturii netede în ulcer gastric și duodenal, gastrită, pancreatită, enterită, colită, sindromul colonului iritabil, constipație spastică, meteorism; spasme ale orificiilor cardia și pilor;

- suferințe ginecologice: dismenoree, anexită, dureri intense în timpul travaliului, contracții tetanice uterine, avort iminent;

- cefalee de origine vasculară.

Fgraf:

Posologie ca OTC:

Adult, p.o., 40-80 mg odată, de 2-3 ori/zi (120-240 mg/zi);

Copii, p.o., 40-120 mg/zi, în 2-3 prize (la 1-6 ani), și 80-200 mg/zi în 2-5 prize (peste 6 ani).

Interacțiuni:

- asocierea cu levodopa produce scăderea efectului antiparkinsonian al acesteia, cu agravarea rigidității și tremorului.

GUAIFENESINA

Propr. fiz. chim.:

- structură chimică: glicerilguaiaicol;

- pulbere cristalină albă, cu gust amar și miros slab caracteristic; solubilă în apă și alcool.

Fcin:

- absorbție rapidă după administrare orală, latența de 15 - 30 minute;

- metabolizare rapidă și excreție urinară, $T_{1/2} = 1$ oră.

Fdin:

- expectorant - prin fluidificarea sputei ameliorează ventilația pulmonară și diminuează efectul iritativ al secreției vâscoase, determinând răirea și diminuarea tusei;

- slab antiseptic și dezodorizant al tusei;

- miorelaxant central - la doze foarte mari: deprimă neuronii de asociație din căile polisinaptice medulare, fără a influența cunoștința; diminuează mișcările spontane și tonusul mușchilor striai, scade intensitatea hipertoniiei musculare și a convulsiilor;

- slabă acțiune sedativă, tranchilizantă, analgezică, anticonvulsivantă, de potențare a barbituricelor și de scădere a activității plachetare.

Fto_x:

- iritații gastrointestinale, cu greață, vomă;

- calculi urinari, cauzați de precipitarea sării calcice a unui metabolit al guaifenesinei;

- rar sedare excesivă;

- hipotonie musculară; dozele toxice produc paralizie flască, începând cu membrele posterioare și moarte prin oprirea respirației.

Fepid. CI:

- gastroduodenite, ulcer gastroduodenal;

- miastenie;

- **prudență** în folosirea ambulatorie la bolnavii cu profesii care necesită performanțe psihomotorii riguroase;

- nu se va consuma alcool pe parcursul tratamentului.

FTER:

- bronșite, traheite, laringite acute și cronice, catar respirator.

Fgraf:

- doze: - **adulți și copii peste 12 ani:** 200 - 400 mg la fiecare 4 ore;

- **copii 6 - 12 ani:** 100 - 200 mg la fiecare 4 ore;

2 - 6 ani: 50 - 100 mg la fiecare 4 ore;

6 luni - 2 ani: 25 - 50 mg la fiecare 4 ore;

- stări de anxietate și tensiune.

FURAZOLIDONA

Fcin:

Absorbție scăzută după administrare orală, cu realizarea unor concentrații plasmatice mici, ineficace pentru efect antibacterian. Eliminarea se face predominant prin fecale.

Fdin:

Spectrul antimicrobian cuprinde:

- bacili gram negativ: Salmonella, Shigella, Enterococ, E. coli, Proteus,

- coci gram pozitiv: streptococ,

- protozoare: Trichomonas, Giardia, Entamoeba.

Fto_x: Rareori cefalee, greață, vomă (la doze mari), erupții cutanate alergice, febră, artalgii, foarte rar agranulocitoză, anemie hemolitică (cei cu deficit de G-6-PDH); colorează urina în galben închis.

Fepid:

Este contraindicată administrarea furazolidonci în:

- alergii;

- insuficiență renală;

- deficit în G-6-PD;

- ultimul trimestru de sarcină;

- copii mai mici de o lună;

- nu se asociază cu acid nalidixic (apare antagonism de acțiune).

Interacțiuni:

Nu se asociază cu alcool, deoarece produce efect de tip disulfiram.
Nu se asociază cu IMAO, deoarece produce hipertensiune arterială.

Fter:

Indicațiile terapeutice ale furazolidonei sunt:

- enterite, enterocolite, toxinfecții alimentare;
- infecții digestive cu germeni sensibili;
- tricomoniază, giardioză;
- dispepsii la sugar.

Fgraf:

Administrarea p.o., astfel:

- *adult*, 100 mg de 4 ori/zi
- *copii mai mici de 1 an*, 8-16 mg de 4 ori/zi
- *copii 1-5 ani*, 25-33 mg de 4 ori/zi
- *copii peste 5 ani*, 50 mg de 4 ori/zi.

LOPERAMID

Str. chim.: piperidinică.

Fcin:

- p.o., Bd. sub 50% (cca.40%), datorită unui coeficient de absorbție scăzut și efectului primului pasaj hepatic;
- Cp. max. se atinge lent (după 2 ½ h, formele lichide și după 5h, formele solide);
- *nu traversează bariera hematoencefalică* și în consecință nu are efecte la nivel SNC;
- biotransformare hepatică (cca 1/3), cu excreție biliară;
- eliminare prin scaun majoritară (cca. 90%) și renală (10%, din care nebiotransformat numai 1%);
- T ½ este lung (în medie cca. 11 h la administrare în doză unică și cca 16 h, la administrare repetată), ce conferă durată prelungită de acțiune (comparativ ce celelalte antidiareice opioidergice).

Fdin: efecte opioide la nivelul tubului digestiv: creșterea tonusului mușchilor netezi ai tubului digestiv și scăderea peristaltismului; scăderea secrețiilor digestive; contracția sfincterelor (piloric, anal); consecința este scăderea tranzitului intestinal, cu *efect antidiareic*, util în terapia sindroamelor diareice;

Avantaje:

- *Potențialul de farmacodependență neevidențiat* (nu are efecte centrale);
- Efect antidiareic mai puternic și prelungit, comparativ cu codeine;
- Potența este mare; dozele eficace echivalente sunt următoarele: 1 mg difenoxim = 2 mg loperamid = 5 mg difenoxilat = 30 mg codeină fosfat.

Ftox: RA: Constipație, reacții de hipersensibilitate, dureri abdominale, balonări, vărsături, oboseală, somnolență, vertij, uscăciunea gurii.

Fepid: prudență în IH; sarcină și alăptare; șoferi și activități de precizie.

Fter. și Fgraf:

Indicații: diaree cronică și acută (fără semne de infecție sau infestație intestinală).

Posologie p.o.:

• Diaree acută:

Adult, inițial 4 mg, apoi câte 2 mg repetat după fiecare scaun diareic (max. 16 mg/zi);

Copii, 6-12 ani, inițial 2 mg, apoi câte 1 mg (max. 4 mg/zi la 6-8 ani și 6 mg/zi la 9-12 ani).

• Diaree cronică: *adult*, 2 mg de 1-3 ori/zi; *copii* (peste 8 ani), 1 mg de 1-2 ori/zi.

Este necesară rehidratarea; nu trebuie utilizată ca tratament de primă alegere în dizenterile acute cu sânge în scaun și cu febră sau în colită pseudomembranoasă.

MACROGOLI

Str. chim.: polimeri de condensare ai oxidului de etilen și ai apei.

Propr. fiz. chim.: inerți chimic; vâscozitatea crește și higroscopicitatea scade cu creșterea greutateii moleculare (indicață prin numărul însoțitor; de ex. M 4000).

Fdin: *Avantaj!* Laxativ osmotice (fluidifică și cresc volumul conținutului intestinal), fără perturbarea echilibrului hidroelectrolitic.

Ftox. și Fepid:

RA: diaree și dureri abdominale (la doze mari). Cazuri rare de manifestări alergice: erupție, urticarie, edem, foarte rar șoc anafilactic.

CI: colită ulceroasă, colopatii organice, inflamatorii (rectocolita ulceroasă, maladia Crohn), sindrom ocluziv sau subocluziv, dureri abdominale nedidagnosticate. *Precauție* în timpul sarcinii.

Fter. și Fgraf:

Indicație: constipație cronică funcțională, la adult.

Posologie p.o.: 1 plic a 10 g M4000 se dizolvă într-un pahar cu apă.

3-4 plicuri/zi până la apariția efectului (primul scaun), apoi tratamentul de întreținere cu 1-2 plicuri/zi, de preferință într-o singură priză, dimineața. Efectul se manifestă în 24-48 ore de la administrare.

METAMIZOL (NORAMINOFENAZONA)**Fcin:**

- absorbție bună după administrare orală;
- legare de proteinele plasmatic 50 - 60 %;
- metabolizare hepatică, prin demetilare și acetilare;
- eliminare pe cale renală.

Fdin. și Ftox:

Profil farmacodinamic și farmacotoxicologic asemănător cu aminofenazona.

Particularități:

- analgezic și antispastic intens; utilizat p.o și i.m;
- antipiretic slab; antiinflamator nesemnificativ;
- nu este incriminat în inducerea cancerului gastric.

RA cele mai frecvente:

a) *Fenomene sangvine - reacții imunoalergice*

- leucopenie;
- trombocitopenie - tendință crescută de hemoragie la nivelul pielii și mucoaselor;
- granulocitopenie sau agranulocitoză, cu apariție imprevizibilă;

- se manifestă prin creșterea semnificativă a temperaturii, evocând o septicemie, frisoane, ulceraii bucale;
- se impun oprirea imediată a administrării medicamentului și controlul urgent al hemogramei (VSH crescut, lipsa aproape totală a polimorfonuclearelor din hemogramă);
- după oprirea tratamentului, polimorfonuclearele se refac în 2-3 săptămâni, timp în care e necesar tratament cu antibiotice cu spectru larg;
- agranulocitoza este rară, dar mortală în 10 % din cazuri;
- nu poate fi prevăzută, putând fi declanșată chiar de ½ compr.
- hemoliză, la bolnavii cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază.
- noduli locali, la injectare i.m.
- b) *Reacții cutanate* – aparute ca reacții de hipersensibilitate și intoleranță la medicament:
 - urticarie, erupție maculopapuloasă;
 - sindrom Lyell – afecțiune dermatologică rară caracterizată prin dezlipirea întregului tegument;
 - sindrom Stevens – Johnson.
- c) *Insuficiență renală acută și nefropatie interstițială.*
- d) *Șoc* – apare la subiecții predispuși, după administrare parenterală și foarte rar după administrare orală.
- e) *Crize de astm* – apar la subiecții alergici la pirazoli și salicilați; la aceștia, medicamentul este contraindicat.
- f) *Colorarea în roșu a urinei*, datorită acidului rubazonic, metabolit al metaminazolului.

Fepid.:**Cl:**

- leucopenie, agranulocitoză;
- accidente imuno-alerice precedente;
- alergii sau intoleranță la pirazoli (aminofenazonă, propifenazonă) sau la alte AINS (acid acetilsalicilic).
- porfirie hepatică;
- sarcină – efect teratogen la doze crescute, în experiment pe animal; de evitat administrarea mai ales în primele 3 luni și ultimele 6 săptămâni ale sarcinii;
- alăptare – medicamentul trece în lapte, de aceea este contraindicat mamelor care alăptează.

Fter. și Fgraf:**Indicații:**

- dureri moderate și intense, de toate tipurile (nevralgii, mialgii, artralgii, cefalee, dismenoree, colici renale și biliare) inclusiv postoperatorii;
- *tratamentul febrei* ce nu răspunde la alte antipiretice;
- colici (biliare, renale), dismenoree.

Posologie ca OTC:

- *p.o., la adult*, 0,5 g de 2-3 ori /zi (max. 3 g/zi); *la copii* (3-15 ani), 0,125-0,375 mg de 2-3 ori /zi;
- *i.r., la adult*, 1 g de 2-3 ori /zi; *la copii* (1-15 ani), 0,3 g de 1-3 ori /zi.

Posologie ca non-OTC:

- *i.m., la adult*, 0,5-1 g de 1-3 ori /zi.

Atenție! Soluția injectabilă nu este OTC și nu se eliberează fără rețetă.

Interacțiuni:

- potențarea reciprocă a efectelor la administrarea concomitentă cu alcool;
- hipotermie la asocierea cu clorpromazina;
- asociere interzisă cu alte medicamente leucopenizante: aminofenazonă, citostatice, fenotiazine, sulfonamide antibacteriene;
- diminuează nivelul plasmatic al ciclosporinei.

OXELADINA**Fdin.:**

- antitusiv neopioid central la nivelul centrului tusei;

Avantaj față de opioide: nu deprimă centrul respirator bulbar, nu produce somnolență sau constipație, nu produce farmacodependență.

Ftox.:

- la folosire îndelungată cu doze mari – se impune monitorizarea funcțiilor respiratorii și cardio-vasculare.

Fter. și Fgraf.:

Indicații: tuse seacă, iritativă de diverse etiologii: bronșite acute și cronice, rinoфарingite, laringite, traheite, gripă, rujeolă, tuse convulsivă.

Posologie p.o.:

- *adulti*: 40 mg (1 gelulă) x 2-3/zi;
- *copii mai mari de 4 ani*: 10 mg/10 kg/24 ore, divizat în 2-3 prize.

PARACETAMOL (ACETAMINOFEN)

Este *metabolitul activ al fenacetinei*.

Fcin.:

Absorbție p.o. rapidă și aproape completă; efect al primului pasaj hepatic redus;

Bd. p.o. înaltă (88%);

Biotransformare hepatică, pe trei căi:

- N-dezacetilare;
- conjugare la gruparea fenolică (glucuro- și sulfoconjugare, în procente de 60%, respectiv 35%). **Atenție!** la copii până în 2 ani, glucuroconjugarea este lentă și incompletă;
- oxidare de către SOMH, la N-acetil-benzochinonimină, metabolit foarte reactiv, responsabil de toxicitatea hepatică și renală; acest metabolit este anihilat prin legarea de grupările –SH ale glutatoniului; la doze mari de paracetamol, capacitatea de detoxifiere a glutatoniului este depășită și metabolitul toxic se leagă covalent de grupările –SH ale proteinelor hepatice, inducând citoliză hepatică;
- Legare de proteinele plasmactice, semnificativă dar variabilă (20 – 50%);
- Diffuziune și distribuire largă (inclusiv prin bariera hematoencefalică);
- Timp de înjumătățire scurt (*T1/2 aprox. 2 ore*);
- Concentrația plasmatică, corespunzătoare afectării semnificative a ficatului, este: Cp>200 mcg/ml după 4 ore de la ingestie și Cp>50 mcg/ml după 12 ore

Fdin.:

- analgezic și antipiretic moderat;
 - *nu este antiinflamator.*
- În doză unică, eficacitate analgezică comparabilă cu AAS.

În diversele combinații în care se găsește, paracetamolul se folosește pentru:

- combaterea cefaleei, nevralgiilor (+ cafeină);
- calmarea simptomelor din gripe sau răceli (+ pseudoeufedrină, ca decongestionant al mucoasei nazale și al sinusurilor; + clorfeniramin, care reduce manifestările datorate histaminei, prezente în gripă: strănut, congestie; + acid ascorbic, care combate pierderile de vitamina C care apar la începutul unei gripei).

Ftoxic:

RA posibile la doze mari:

- metemoglobinizant slab (efect puternic la indivizi cu enzimopatie de NADH - metemoglobin - reductază);
- trombocitopenie, rar; purpură trombocitopenică;
- toxicitate hepatică, la doze mari (citoliză hepatică, hepatită acută prin leziuni necrotice);
- toxicitate renală, la doze mari (nefrită interstițială, necroză tubulară, insuficiență renală cronică)
- rabdomiolize (= destrucții ale mușchilor striati);
- erupții cutanate (eritem pigmentat fix, prurit); cosensibilizare cu sulfonamide și procaină.

Intoxicația acută (la doze duble față de cele maxime de 3 g/zi):

Semne și simptome: necroza acută hepatică, cu dureri în hipocondrul drept; vomă; hemoragii digestive; hepatomegalie; icter; GOT crescut; edem cerebral, encefalopatie. Caracteristică este *citoliza hepatică masivă*, cu creșterea transaminazelor serice.

Lațenia este de 1-2 zile pentru semnele clinice și oca 1 săptămână pentru insuficiența hepatică. 20 % din cazuri duc la deces. Efect letal la 25 g/zi.

Antidot specific: acetilcisteina, administrată în primele 12 ore.

Tratamentul intoxicației acute, cu antidotul N-acetilcisteina, urmează următoarea schemă: inițial 150 mg/kg în 200 ml sol. glucozată izotonică, în timp de 15 min; apoi 50 mg/kg în 50 ml, timp de 4 ore și 100 mg/kg în 1000 ml, timp de 16 ore.

Fepid:

CI: insuficiență hepatică și renală;

Precauții: durata tratamentului peste 5 zile, numai cu avizul medicului.

Atenție! A nu se lăsa la îndemâna copiilor, în special preparatele pentru copii (suspensii interne, comprimate masticabile).

Interacțiuni:

- hepatotoxicele (alcool, izoniazidă, rifampicină, fenotiazine etc.) potențează toxicitatea hepatică a paracetamolului; CI asocierea;
- inductoarele enzimelor (barbiturice etc.) grăbesc biotransformarea paracetamolului la metabolitul hepatotoxic; asociere CI sau cu precauție.

Fter. și fgraf:

Indicații (ca analgezic-antipiretic, singur sau în asociații cu alte analgezice-antipiretice):

- alții ușoare și moderate (nevralgii, mialgii, cefalee, dismenoree);
- febră de etiologie diversă (infecții microbiene și virale);
- antipiretic de elecție la copii mici, în viroze (caz în care AAS este CI, deoarece poate precipita sindromul Reye);
- dureri reumatice.

Posologie:

- *p.o., la adulți*, 0,5-1 g de 2-4 ori /zi (max. 4 g /zi); la *copii* (3-15 ani), 0,125-0,375 g de 2-3 ori /zi;

- *i.r., la adulți*, 1g de 2-3 ori /zi; la *copii* 7-15 ani, 0,375 g de 1-3 ori /zi, 3-7 ani, 0,25 g de 1-2 ori/zi; 1-3 ani, 0,125 g de 1-3 ori/zi; 6-12 luni, 0,06 g de 2-3 ori/zi; 0-6 luni, 0,04 g de 1-3 ori/zi;

- *i.m., la adulți*, 1 g de 1-2 ori /zi.

Monitorizare: funcția hepatică, periodic, în tratament de lungă durată.

PROPIFENAZONA

Fdin. și Ftoxic:

Analgezic și antipiretic similar aminofenazonei; antiinflamator slab; *avantaj!* nu este incriminat în inducerea cancerului gastric.

RA semnalate: reacții alergice ușoare rar (erupții cutanate) și severe foarte rar (sindrom Stevens - Johnson, șoc anafilactic); greață, vărsături, pirozis; în tratament de durată, poate să producă tulburări sanguine.

CI:

- porfirie;
- discrazii sanguine;
- alergii la derivații pirazolonici sau la alte analgezice-antipiretice sau antiinflamatoare care inhibă sinteza prostaglandinelor;

Fter. și fgraf:

Indicații similare aminofenazonei.

Posologie: *p.o., i.r.* la *adult*, 100-300 mg de 3 ori /zi

2.2. DCI ADMISE LA DOZE MICI (= DCI-nonOTC)

IBUPROFEN

Este un derivat de acid propionic

Fcin.: Absorbție rapidă p.o., biodisponibilitate peste 80%.

Fdin.: Are proprietăți antiinflamatoare, analgezice, antipiretice. La bolnavii cu poliartrită reumatoidă eficacitatea este asemănătoare acidului acetilsalicilic (dar inferioară indometacinei și fenilbutazonei).

Ftoxic și Fepid:

- tulburări digestive (greață, vomă, diaree, constipație, fenomene dispeptice, epigastralgie, sângerări) apar cu o frecvență mai mică decât după acidul acetilsalicilic;
- cefalee, amețeli, anxietate;
- tulburări renale;
- erupții cutanate - rar.

CI: Ulcer în evoluție, alergii specifice sau hipersensibilitate la AINS, copii, sarcină.

Fter.:

- afecțiuni reumatice articulare și extraarticulare, afecțiuni ortopedice (entorse, întinderi musculare), stări inflamatorii severe sau prelungite (ORL, stomatologie, patologii respiratorii, ginecologie etc.). Inactiv în spondilita anchilopoietică.

- tratamentul simptomatic al unor afecțiuni dureroase, cu sau fără febră: ORL, cefalee, dureri dentare, calmarea dismenoreei, împiedicarea nașterii premature).

Fgraf.: Inițial 1,2-1,8 g/zi în 3 prize (după mese). Maximum 2,4 g/zi. Înțreținere 0,6-1,2 g/zi.

Atenție!

Sunt produse OTC: formele orale cu doza de 200 mg.

Nu sunt produse OTC:

- suspensia 100 mg/5 ml pentru copii;
- formele orale cu doze de 400 sau 600 mg.

PAPAVERINA

Alcaloid din opiu cu structură izochinolinică; clorhidrat.

Fcin.:

- p.o. absorbție rapidă;
- biotransformată hepatic în procent ridicat;
- eliminare urinară, ca metaboliți;
- T_{1/2} scurt (1-2 h);
- difuzează în laptele matern.

Mecanism de acțiune:

- intracitoplasmatic, *inhibă fosfodiesteraza* (enzima ce catalizează degradarea AMPe) și astfel crește concentrația de AMPc intramiocitar, care declanșează mecanisme de relaxare musculară;
- concentrația crescută de AMPc intramiocitar stimulează transportul ionilor de Ca²⁺ citoplasmatic către reticulul sarcoplasmic și compartimentul extracelular, reducând concentrația intracitoplasmatică de ioni de Ca²⁺, se manifestă astfel efecte nespecifice de tip anticalcic.

Inhibiția fosfodiesterazei (PDE) este *neselectivă*, manifestându-se nu numai asupra izoenzimei PDE IV (prezentă la nivelul mușchilor netezi gastrointestinali și urinari), ci și asupra izoformelor PDE III și PDE V. Inhibiția izoformei PDE III (prezentă în mușchii netezi vasculari și mușchiul cardiac) este reponsabilă de efectele cardiovasculare ale papaverinei.

Fdin.:

- Acțiune relaxantă, antispastică, la nivelul mușchilor netezi cavitari: vezica biliară, căi urinare, tub digestiv;
- Acțiune bronhodilatatoare, antiastmatică;
- Acțiune vasodilatatoare moderată (vase cerebrale, coronare);
- Acțiune deprimantă asupra miocardului:
 - deprimă conducerea atrio-ventriculară;
 - scade excitabilitatea;
 - prelungeste perioada refractară.

Ftox. și Fepid.:

Efecte secundare:

- Somnolență (*Ct:* șoferi);
- Doze mari:
 - constipație (scăderea tonusului și peristaltismului normal);
 - cefalee (vasodilație), înroșirea feței (vasodilație), transpirații (vasodilație), hTA (vasodilație);

- i.v. rapid: aritmii, bloc atrio-ventricular, oprirea respirației.

Ct: hipertensiunea intracraniană (datorită efectului vasodilatator) și blocul A-V.

Fter.:

- **Indicații ca OTC:** spasme și colici biliare, renale, gastrice, intestinale, dismenoree (ca antispastic).
- **Indicații ca non-OTC:**
 - spasm bronșic (ca bronhodilatator);
 - spasm coronarian (ca vasodilatator);
 - spasme și tulburări circulatorii periferice și centrale, ateroscleroză cerebrală (ca vasodilatator);
 - crize de HTA, injectabil (ca vasodilatator).

Fgraf.:

Căi de administrare: per os (OTC) și injectabil (s.c., i.m., i.v. în urgențe, diluată în sol. de glucoză 5 %) (non-OTC).

Posologie ca OTC:

Adult, p.o. 100 mg odată, de 2-3 x/zi;

Copii, 6 mg/kg/zi sau 200 mg/m²/zi, divizat în 3-4 prize.

Atenție!

Sunt produse OTC: compr. 50 mg.

Nu sunt produse OTC: compr. 100 mg.

Interacțiuni:

- Efectele papaverinei sunt potențate de: analgezice, tranchilizante;
- Efectele papaverinei sunt antagonizate de fumat;
- Papaverina diminuează acțiunea levodopei.

PSEUDOEFEDRINA

Str. chim.: stereoizomer al efedrinei, cu efecte simpatomimetice mai slabe; ca urmare, poate fi utilizată ca vasoconstrictor decongestionant nazal, în administrare sistemică (per os).

Fcin.: absorbție p.o. bună; biotransformare redusă; epurare renală (majoritar nebiotransformată); difuzează prin placentă și în laptele matern; T_{1/2} mediu.

Atenție! Eliminarea renală este redusă în caz de alcalinizare a urinei.

Fdin.: Adrenomimetic alfa și beta. Profil farmacologic similar efedrinei, cu deosebirea că intensitatea efectelor stimulante SNC și cardiovasculare este mai redusă.

Ftox.:

Avantajele administrării sistemice, pentru efect decongestiv al mucoaselor:

- efecte secundare adrenomimetice slabe, atât centrale (agitație, tremor, insomnie), cât și cardiovasculare (tahicardie, HTA).

- absența RA manifestate la administrarea locală excesivă (efectul rebound congestiv și autolimitarea efectului prin tahifilaxie).

Dezavantaj: riscul efectelor secundare adrenomimetice stimulante centrale și cardiovasculare.

Fepid.: Precauție la pacienții cu risc.

Ct: HTA, cardiopatie ischemică, tahicardie, tahiaritmii, hipertiroidie, insomnie, glaucom, adenom de prostată, diabet; sarcină și alăptare (difuzează și produce efecte la făt și sugar); copii (sub 6 ani);

Precauții: sportivi (*atenție!*) Nu este considerată substanță interzisă, dar este monitorizată pe parcursul competițiilor sportive).

Fter.: Indicație ca vasoconstrictor decongestionant cu administrare per os în stări congestive ale mucoasei nazale (rinite vasculare sau alergice, febra fânului).

Figraf.:

Posologie p.o.: *adulți și copii peste 12 ani*, 60 mg de 3-4 ori / zi; *copii 6-12 ani*, 30 mg de 3-4 ori/zi.

Atenție!

Sunt produse OTC: compr. film. 60 mg (Sudafed®).

Nu sunt produse OTC: compr. film. 120 mg (în asociere cu loratadină 5 mg - Clarinase Repetabs).

2.3. DCI-nonOTC ADMISE ÎN PRODUSE OTC EXCLUSIV ÎN COMBINAȚII CU DCI-OTC

CAFEINA

Sin.: Cofeina

Str. chimică: Alcaloid purinic (1,3,7-trimetilxantina), din boabele de cafea (specia *Coffea arabica*) și frunzele de ceai (*Thea sinensis*).

Fcin.:

- Absorbție p.o. bună;
- Difuziune și distribuție prin bariera hemato-encefalică în creier, prin bariera placentară la făt și prin bariera sânge-lapte, în laptele matern.

Mecanism de acțiune, la nivel celular și molecular:

- *antagonist al adenosinei* (neuromediator purinergic), prin blocarea receptorilor purinergici P1;
- creșterea concentrației de AMPc, prin *inhibarea fosfodiesterazei*; acest mecanism stă la baza efectelor periferice cardio-vasculare, la doze mari.
- *Adenozina* este un neuromediator modulator, cu următoarele funcții:
 - sedativ, anxiolitic, anticonvulsivant, analgezic;
 - deprimant cardiac (inotrop, cronotrop, dromotrop negativ);
 - vasoconstrictor; excepție coronarodilatație;
 - bronhoconstrictor (prin favorizarea eliberării de histamină, în țesutul pulmonar și în mastocite);
 - anti-diuretic (prin diminuarea filtrării glomerulare, consecutiv vasoconstricției renale);
 - modularea secreției gastrice și pancreatice.
- *Receptorii P1* modulează activitatea adenilatciclazei și activitatea canalelor ionice de K⁺ și Ca²⁺.

Fdin.:

a) SNC

Este stimulant psihomotor moderat.

Stimulează, funcție de doză, în ordine:

- Scoața cerebrală (intensifică activitatea psihică; facilitează efortul intelectual; stimulează activitatea motorie; reacțiile la stimuli sunt mai rapide; scade oboseala; trezește din narcoză);

- Bulbul:

- centrul respirator (respirația devine accelerată și amplă);
- centrul vasomotor (cu tendință la creșterea TA, evidentă la hipotensivi);
- centrul vagal (cu tendință la bradicardie);
- măduva spinării, numai la doze mari (hiperexcitabilitate reflexă).

b) **Aparat cardio-vascular**

Efectele finale sunt variabile, în funcție de tonusul funcțional cardio-vascular individual și rezultă din cele două tipuri de efecte cardio-vasculare ale cafeinei:

- centrale (stimularea centrului vasomotor și centrului vagal);
- periferice (stimulare cardiacă și vasodilatație).

La doze terapeutice:

- asupra inimii, predomină efectul periferic, cu stimularea tuturor funcțiilor și creșterea debitului cardiac;

- asupra diametrului vascular rezultanta este nulă dar se înregistrează *coronaroconstricție*;

- crește rezistența vasculară cerebrală, cu scăderea fluxului sanguin cerebral și diminuarea presiunii LCR, efectul fiind util în cefale;

- TA crește la hipotensivi, prin stimularea centrului vasomotor.

c) **Aparat respirator**

- crește amplitudinea și frecvența mișcărilor respiratorii (prin stimularea centrului respirator bulbar);

(bronhodilatație);

- crește capacitatea vitală.

d) **Aparat digestiv**

- stimulează secreția gastrică (HCl și pepsină);

- *acțiune ulcerigenă, la doze mari*.

e) **Aparat renal**- acțiune diuretică.

f) **Mușchii striati**

- stimulare, cu creșterea capacității de efort fizic (prin efect central);
- stimulare, până la rigiditate, la doze mari (efect periferic musculotrop).

g) **Efecte metabolice**

- crește metabolismul bazal (cu 10 - 25 %);
- crește temperatura corpului (cu 1 - 1,5°C).

Ftoxic.:

Dozele mari (300 - 600 mg) provoacă RA de tip efecte secundare, datorate stimulării SNC și antagonizării adenoinei:

- anxietate, agitație, tremurături ale extremităților, insomnie;
- tahicardie, extrasistole, palpitații;
- dureri anginoase;
- hiperaciditate gastrică, potențial ulcerigen;
- diureza crescută.

DL aprox. 100 mg/kg

Fepid.:

Ct:

- hiperexcitabilitate nervoasă, insomnie; epileptici;
- aritmii cardiace, cardiopatie ischemică;
- ulcer gastro-duodenal.

Fter.:• **Indicații ca non-OTC:**

- ca stimulativ psihomotor, în supradozări și intoxicații cu inhibitori SNC și alcool;
- ca analgetic vasomotor, în H1A cronică (sub formă de cafea);
- ca vasotonic, în migrenă (în asociere cu ergotamina).
- **Indicații ca OTC:** migrenă și alte cefalee de origine vasculară; intră în compoziția a numeroase produse OTC, dozele folosite variind între 20 și 70 mg.

Fgraf./OTC:

Posologie: 20-70 mg x 2-3/zi.

Băuturile stimulante care conțin cafeină, consumate moderat, îndepărtează senzația de oboseală. Abuzul provoacă efecte secundare și poate induce o dependență slabă, cu sindrom de sevraj ușor.

Interacțiuni

- antagonizează efectul benzodiazepinelor deoarece benzodiazepinele au și mecanism de inhibare a receptării adenoinei în neuroni, crescând tonusul purinergic;
- scade absorbția fierului; se administrează la interval de minim 2 ore.

CODEINA

Str. chim.: metilmorfina: clorhidrat sau fosfat.

Fcin.:

- Bd. per os este medie (cca 50%); crescută față de morfina;
- biotransformare hepatică:
 - demetilarea grupării metoxil din poziția 3 (cca. 10%), la *morfina*, metabolitul activ al codeinei;
 - glucuroconjugarea radicalului hidroxil din poziția 3, eliberat în prima etapă; difuzează prin placentă și în laptele matern, putând produce deprimare și dependență la noul născut și sugar;
 - eliminare urinară, predominant în formă inactivă;
 - T1/2 este scurt (cca 3 h).

Fdin.:

- efectul antitusiv apare la doze mai mici (15 mg) decât efectul analgezic (120 mg); efectul antitusiv se intensifică, cu creșterea dozelor, până la 60 mg;
- latența este de 2 h și durată 4-6 h (p.o.);
- efectul antitusiv este de cca 3 ori mai slab ca cel al morfinei;
- efectul analgezic este de cca 12 ori mai slab ca cel al morfinei; dozele echiactive analgezice fiind respectiv 120mg și 10 mg (per os);
- diminuează secrețiile bronșice.

Ftox.:

- efect inhibitor al centrului respirator bulbar, de cca 3 ori mai slab comparativ cu morfina;
- constipație și greață, numai la doze mari;
- crește presiunea intrabilă, consecința spasmului sfincterului Oddi;
- potențial toxicomanogen redus; dezvoltă toxicomanie, după administrare prelungită.

Avantajei!

- *Nu intră în categoria analgezicelor opioide stupefiant, deoarece potențialul toxicomanogen este slab și riscul de abuz neglijabil (poate dezvoltă farmacodependență după administrare prelungită de doze mari);*

- Deprimare respiratorie redusă, la doze mari (este inhibitor al centrului respirator bulbar, de cca 3 ori mai slab ca morfina); efect constipant, numai la doze mari.

Atenție! Poate induce *convulsii la copil*.

Fepid.:

CI: patologie pulmonară (astm bronșic, BPOC, insuficiență respiratorie gravă), *copil sub 5 ani*, sarcină, antecedente de toxicomanie, activități ce necesită atenție crescută (ex. conducere mașină, avion); consum de alcool (se potențează efectele deprimante SNC).

Prudență: la astmatici, emfizem pulmonar, insuficiență respiratorie, putând accentua insuficiența respiratorie; insuficiență hepatică; copii sub 5 ani (epurarea hepatică deficitară).

Fter. și Fgraf.:**Indicații:**

- dureri moderate sau moderate persistente și crescânde, în asociere cu analgezice nonopioid;

- tuse uscată (neproductivă) iritativă. Este antitusivul cel mai frecvent utilizat și luat ca referință, indicat în tusea uscată, iritativă.

Posologie ca non-OTC:

- *Ca analgezic, la adult*, p.o., 15-60 mg la 4 ore; *la copii*, 0,5 mg/kg, la 4-6 ore;
- *Ca antitusiv, la adult*, p.o., s.c., 1 m., 10-20 mg, la 4-6 ore (max. 120 mg/zi); *la copii*, 0,2-0,4 mg/kg, la 6-8 ore.

Posologie ca OTC: 10-20 mg de 3-4 ori pe zi.

Intră în compoziția unor OTC-uri, în combinație cu analgezice-anipiretice și cu cafeină; aceste preparate au un efect analgezic potențat. Doza de codeină folosită în astfel de preparate este între 10-20 mg (fosfat de codeină).

CLORFENIRAMINA

Structură chimică: alchilamină

Fdin.:

Unul dintre cele mai potente antihistaminice H₁, cu durată de acțiune de 4-6 ore.

Ftox.:

Efect sedativ moderat ce persistă a doua zi, după administrare în seara precedentă. Efectele adverse anticolinergice (hiposalivație, constipație, retenție urinară) sunt moderate.

Fgraf./OTC:

Posologie: p.o. *adult*, 4 mg x 2-3/zi.

În produsele OTC, clorfeniramina se asociază în doze de 2-4 mg, pentru a combate manifestări histaminergice precum rinoreea sau lăcrimarea ochilor.

DEXTOMETORFAN**Prop. fiz. chim.**

- metil-eterul forme dextroire a levorfanolului, analgezic opioid;
- bromhidratul de dextrometorfan se prezintă sub formă de cristale albe sau pulbere cristalină, solubilă în apă și alcool.

Fcin.:

- absorbția rapidă din tractul gastro-intestinal, cu exercitarea efectului după 15-30 de minute de la administrarea orală;
- metabolizare hepatică și excreție urinară;
- durata de acțiune – 3-6 ore.

Fdin.:

- antitusiv central, prin inhibarea arcului reflex al tusei la nivelul centrului nervos bulbar al tusei;
- acțiune antitusivă de intensitate aproximativ egală cu a codeinei;
- nu are alte acțiuni morfomimetice;
- nu are acțiune expectorantă;
- în doze terapeutice, nu inhibă activitatea ciliară.

Avantaje:

Efect antitusiv cu durată relativ medie (3 – 6 h).

Nu are acțiune analgezică.

Nu deprimă respirația și motilitatea cililor respiratori.

Nu prezintă risc de dependență.

Ftox. și Fepid.

- tulburări gastro-intestinale (greață, vărsături, constipație);
- somnolență, amețeli, confuzie, cefalee;
- administrat în doze terapeutice nu afectează respirația, dar la doze ridicate poate provoca depresia centrului respirator;
- administrarea de dextrometorfan poate determina eliberare de histamină, de aceea se face cu prudență la pacienții atopici;
- nu se folosește în tuse persistentă (din astm, provocată de fumat) sau când tusea e însoțită de secreții abundente decât cu recomandarea medicului;
- nu se asociază cu *IMAO* datorită riscului de declanșare a sindromului serotoninergic (manifestat cu hipertermie, hiperexcitabilitate și colaps);
- nu se administrează în insuficiență hepatică gravă și în insuficiență renală;
- nu se folosește în timpul sarcinii și alăptării;
- nu se folosește la copii mai mici de 2 ani.

Fter. și Fgraf.:

- tuse uscată iritativă; eficace în cazurile de tuse iritativă cronică.

Posologie p.o.: adult, 60-120 mg/zi în 4 – 6 prize; copii 2 – 12 ani, 15-60 mg/zi, în 4 – 6 prize.

Posologie p.o ca OTC: 15 mg de 3-4 ori pe zi.

FENILEFRINA

Str. chim.: structura de ADR, fără hidroxil în poziția 4 (nu este biotransformată de COMT).

Fdin.: Adrenomimetic selectiv *alfa-1*. Durată medie de acțiune.

Fter.: Indicații ca vasoconstrictor general (în hipotensiunea din rahianestezie) și local (decongestiv nazal și ocular; midriatic).

Fgraf./OTC:

Căi de admin.: p.o. (OTC), s.c., i.m., i.v. lent sau în perfuzie (non-OTC), topic.

Posologie: p.o. 5-10 mg x 2-3/zi; în oftalmologie, soluție oftalmică 2,5 %, 1-2 picături de 4 ori/zi; decongestiv nazal, soluție sau spray nazal.

În produse OTC, fenilefrina se asociază pentru efectul ei decongestionant al mucoaselor; dozele folosite sunt 5-10 mg clorhidrat de fenilefrină.

3. NOTIUNI DE CONSILIERE A AUTOMEDICAȚIEI CU PRODUSE OTC

Consilierea pacientului asupra medicației OTC este exercitată de către farmacist, în cadrul a două tipuri de activități de asistență farmaceutică (pharmaceutical care):

A. Eliberarea la cerere a medicamentului OTC, nominalizat de către pacient;

B. Eliberarea medicamentului (medicamentelor) OTC, sub recomandare farmaceutică scrisă, după o consultație minimală, în cazul prezentării pacientului cu o acuză de simptom sau sindrom de boală.

➤ **Consilierea în cadrul tipului A de asistență farmaceutică** este prezentată în acest capitol.

Solicitarea medicamentului OTC, nominalizat de către pacient, poate să se manifeste în două situații:

A1. Solicitarea exclusivă a medicamentului (clor) OTC;

A2. Solicitarea medicamentului OTC, pe lângă medicația prescrisă pe rețetă.

În cazul A1, eliberarea consiliată a medicamentului (medicamentelor) OTC solicitate trebuie să fie anticipată de un *interogatoriu minimal*, care cuprinde obligatoriu:

- interogatoriul general;
- interogatoriul specific.

a) *Interogatoriul general* vizează următoarele aspecte:

- în ce context fiziologic se încadrează pacientul beneficiar, prezent la farmacie sau la domiciliu: vârstă (adult, vârstnic, nou-născut, sugar, copil de ce vârstă), gravidă, mamă ce alăptează; are utilitate majoră; de *ex.:* alegerea preparatului cu posologie ținută, în funcție de vârstă (senior, junior, grand enfant, petit enfant, nurrison);
- încadrarea într-o activitate specială: conducător auto, sportiv; are utilitate salutară; de *ex.:* la sportivi, evitarea produsului cu o substanță interzisă (efedrina) sau monitorizată în cadrul competițiilor sportive (cafeina, fenilefrina, pseudofedrina) și recomandarea altui produs;
- dacă pacientul a mai luat medicamentul solicitat (de când, la nevoie, periodic, cvasicontinuu); are utilitate pentru direcționarea consilierii; de *ex.:* în cazul unei utilizări cvasicontinue, atenționarea asupra RA și tulburărilor ce se pot manifesta, la consum abuziv;
- indicația (scopul);

b) *Interogatoriul specific*, raportat la medicamentul OTC sau forma farmaceutică solicitată, prevede următoarele:

- întrebarea primă, punctuală, ce rezultă din CI majore ale medicamentului OTC sau tipului de formă farmaceutică solicitată: de *ex.:* dacă este hipertensiv, adultul sau vârstnicul ce (sau pentru care se) solicită un preparat efervescent (cu acid acetylsalicilic etc.), se va recomanda o altă formă farmaceutică cu acid acetylsalicilic, fără aport ridicat de sodiu sau

chiar o altă substanță medicamentoasă cu același efect solicitat (evitându-se astfel acidul acetilsalicilic care poate provoca retenție hidrosalină nocivă pentru hipertensiv);

- întrebări ulterioare (strict necesare) ce derivă din profilul farmacologic al medicamentului OTC solicitat; de ex.: dacă are antecedente de ulcer GD, pacientul ce solicită ca antipiretic, un produs cu acid acetilsalicilic, se va recomanda un produs cu o altă substanță medicamentoasă, având aceeași indicație, cum ar fi paracetamol.

Acest interogatoriu trebuie să aibă un randament maxim, exprimat printr-un raportul beneficiu- timp optim. În consecință, el trebuie să fie cât mai ținut și scurt, posibil. Această performanță poate fi atinsă numai pe baza unor cunoștințe solide în domeniul farmaciei clinice.

Atenție! În cazul A2, consilierea medicației OTC solicitate trebuie să aibă în vedere și eventualele incompatibilități cu diagnosticul pacientului sau interacțiuni cu medicația prescrisă pe rețetă (vezi la cap. anterior: Informarea și consilierea pacientului privind prescripția farmacoterapeutică).

➤ **Consilierea în cadrul tipului B de asistență farmaceutică** este prezentată la capitolul următor: Consultația minimală în farmacia de comunitate și avizul farmaceutic.

4. ATENȚIONĂRI SPECIALE

Eliberarea medicamentelor OTC (fără prescripție medicală) are următoarele caracteristici:

- trebuie să fie efectuată după aceleași reguli de bună practică, ca și în cazul medicamentelor eliberate pe bază de rețetă (atenție maximă pentru a nu se încurca și elibera greșit etc.);
- să fie însoțită de atenționări speciale, având în vedere condițiile specifice ce pot permite și favoriza abuzul și neglijența pacientului în manipulare și păstrare.

4.1. A NU SE ELIBERA GREȘIT

Atenție! A fi cunoscute, a nu se încurca și elibera greșit, preparatele farmaceutice dozate diferențiat pentru adult, copii, copil mic etc.

Exemple:

- ambroxol:
 - Mucosolvan® sirop 30 mg/5 ml;
 - Mucosolvan Junior®, sirop 15 mg/5 ml.
- guaifenesina:
 - Adult Meltus® sirop 2%;
 - Junior Meltus®, sirop 1%;
 - Trecid®, sirop 2%;
 - Trecid®, sol. orală 10%.
- paracetamol, în produsul Efferalgan® supozitoare:
 - Adult (600 mg);
 - Grand Enfant (300 mg);

- Jeune Enfant (150 mg);
- Nourissant (80 mg).

4.2. A NU SE ABUZA

Atenționarea "A nu se abuză!" trebuie să însoțească eliberarea oricărui medicament OTC.

În mod special, această atenționare trebuie să fie accentuată în cazul eliberării produselor OTC, care conțin substanțe medicamentoase, ce la doze mari pot antrena reacții adverse grave;

Exemple:

- aspartat de potasiu și aspartat de magneziu (induce hiperpotasemie cu consecințe fiziopatologice);
- bisacodil (la tratament îndelungat, abuziv, poate antrena agravarea constipației sau "boala laxativelor", cu pierderi de apă, electroliți și/sau vitamine);
- codeina și dextrometorfan (antitusive centrale opioide, care la doze mari pot deprima respirația);
- guaifenesina (expectorant secretostimulant, care la doze mari poate induce paralizia mușchilor striati, cu deficit motor și respirator);
- paracetamol (analgesc-antipiretic, care are potențial toxic hepatic manifestat la doze mari și tratament prelungit; doze duble față de cele maxime zilnice de 3 g/zi sunt doze toxice, provocând intoxicație acută cu necroză acută hepatică și necesitând spitalizare și tratament intensiv de urgență);
- săruri de calciu – clorură de calciu, carbonat de calciu, gluconat de calciu, gluconolactat de calciu, lactat de calciu (în caz de hiperaciditate gastrică, gastroduodenită acută sau ulcer gastro-duodenal, agravează boala prin rebound acid).

4.3. NU LA ÎNDEMÂNĂ COPILOR

Atenționarea privind păstrarea medicamentelor "Nu la îndemâna copiilor", trebuie să fie cunoscută și să intre în educația sanitară a oricărui individ.

În mod special, această atenționare trebuie să fie accentuată în cazul produselor OTC din următoarele categorii:

a) **Forme farmaceutice "tentante" pentru copii**, cum sunt: siropurile, comprimatele cu edulcorante, granulele (inclusiv cele homeopate), gumele de mestecat medicamentoase; atenție mare, mai ales la preparatele adresate direct copilului.

Exemple:

- Siropuri cu:
 - ambroxol – Ambrolar® sirop 0,3%; Ambrohexal® sirop 0,3%; Ambroxol sol. orală 0,75%; Mucosolvan® sirop 30 mg/5 ml; Mucosolvan Junior®, sirop 15 mg/5 ml, Muxol "Sans Sucre"®, sol. orală 3 mg/ml;
 - bromhexin – Bromhexin sol. orală 0,2%; Bromhexin sol. orală 0,8%; Bisolvon®, sol. orală 0,2%;

- guaifenesina - Adult Meltus[®], sirop 2%; Junior Meltus[®], sirop 1%; Robitussin Expectorans[®], sol. orală 100 mg/5 ml; Trecid[®], sirop 2%; Trecid[®], sol. orală 10%;
- paracetamol - Calpol Șase Plus Suspensie[®], susp. orală 250 mg/5 ml; Calpol Suspensie pt. copii mici[®], susp. orală 120 mg/5 ml; Efferalgan[®] pediatric 3%, sol. orală 3%; Panadol Baby[®], susp. orală 120 mg/5 ml;
- Comprimate cu edulcorante, ca:
 - aspartam - Sugar free[®], compr. 18 mg, Sweety[®], compr. 18 mg;
 - ciclamat de sodiu - Ciclamat de sodiu, compr. 100 mg, Edulciclam[®], compr. 100 mg;
 - zaharină - Zaharină, compr. 19 mg, compr. 25 mg.
- Comprimate masticabile:
 - carbonat de calciu - Calcichew Orange Flavour[®], compr. masticabile 500 mg
- Gume de mestecat medicamentoză, cu:
 - nicotină - Nicorette Mint[®], gumă masticabilă cu 2 sau 4 mg nicotină/doză
 - picosulfat de sodiu - Darnol[®], gumă orală.

b) Preparate pentru uz extern, ca: soluții oftalmice, nazale, etc.; comprimate pentru spălături vaginale, ovule, etc.; atenție mare, mai ales la cele cu substanțe antiseptice.

Exemple:

- clorhexidină - Corsodyl Mint Mouthwash[®], sol. ext. 0,2%; Plak Out[®], gel 0,2%; Plak Out[®], sol. ext. 10%; Plak Out[®], sol. orală 0,12%;
- clorură de benzalconiu - Pharmatex[®], cremă vaginală 1,2%; Pharmatex[®], ovule 20 mg;
- clotrimazol - Canesten[®] cremă 1%, Canesten[®], pulbere 1%; Canesten[®], sol. cut. 1%; Canesten Gyn 3[®], compr. vag. 200 mg; Clotrimazol cremă 1%; Clotrimazol sol. cut. 1%; Clotrimazol, compr. vag. 100 mg;
- iod povidonă - Betadine[®], ovule 200 mg; Betadine Săpun Chirurgical[®], sol. cut. 75 mg/ml; Betadine soluție[®], sol. cut. 10%, Betadine[®], unguent 10%; Iodis-T[®] 10%, sol. vaginală 10%; Iodosept[®], sol. cut. 10%; Oculotect Fluid[®], picături oft. 5%;
- oximetazolină - Afrin[®], aerosol 0,05%; Nafazin[®], sol. nazală 0,025% și 0,05%; Nasivin[®], sol. nazală 0,025% și 0,05%; Rinoxin[®], sol. ext. 0,025%;
- tetrazolină - Demetil[®], sol. oft. 0,1%; Tyzine[®] sol. nazală 0,05% și 0,1%;
- Vasopos[®], picături oft. 0,5 mg/ml; Visine[®], sol. oft. 0,05%;
- xilometazolină - Olynth[®] aerosol nazal 0,05% și 0,1%; Rhinixyl[®], sol. ext. 0,05% și 0,1%; Xylo AL[®] sol. nazală 0,05% și 0,1%.

4.4. CONTRAINDICAȚII ȘI PRECAUȚII SPECIALE

Unele produse OTC prezintă contraindicații și precauții speciale, referitoare la următoarele categorii de pacienți:

- sportivi;
- gravide și femei care alăptează;
- cu patologii diverse.

a) Sportivi

Exemple de medicamente CI:

- Vasoconstrictoare, decongestionante nazale, în preparate de uz intern (comprimate etc):
 - fenilefrină - Coldrex Hot Rem[®] și MaxGrip[®] (fenilefrină + paracetamol + acid ascorbic);
 - pseudoefedrină - Pseudoephedrine[®] compr.; Sudafed[®] compr. film. 60 mg; Humex Răceală și Gripă[®] compr. pseudoefedrină 60 mg, paracetamol 500 mg; Calpol Suspensie pt. copii mici[®] compr. pseudoefedrină 30 mg, paracetamol 500 mg, clorfeniramin 3 mg; Rinoalersin[®] compr. pseudoefedrină 30 mg, paracetamol 500 mg, clorfeniramin 3 mg;
- Excitante SNC:
 - cafeină asociată cu analgezice-antipiretice sau antispastice; *exemple:* Quarelin[®], compr. metamilzol 400 mg, cafeină 60 mg, drotaverină 40 mg; Antinevralgic P[®], compr. AAS 250 mg, paracetamol 150mg, cofeina 50mg; Calmogripin[®], compr. AAS 200 mg, paracetamol 200 mg, cafeină anhidră 25 mg, codeină fosfat 10 mg; Codamin[®], compr. paracetamol 400 mg, codeină fosfat 20 mg, cofeină anhidră 23 mg; Ephimigrin[®], compr. AAS 350 mg, paracetamol 230 mg, cafeină anhidră 20 mg; Sardon[®], compr. paracetamol 250 mg, propifenazonă 150 mg, cafeină 25 mg; Solpadeine[®], compr. și compr efferv. paracetamol 500 mg, codeină fosfat 8 mg, cafeină 30 mg.

Atenție! Sunt permise preparatele decongestive topice (nazale, oftalmologice, rectale).

b) Gravide și femei ce alăptează

Exemple de medicamente CI:

- acidul acetilsalicilic este contraindicat din luna a 6-a, cu excepția utilizărilor cardiologice și obstetricale, datorită tulburărilor de coagulare produse și efectului de întârziere a travaliului; contraindicat la femeile care alăptează, deoarece trece în laptele matern și poate provoca accidente hemoragice la sugar;
- purgativele care se absorb în circulația sistemică și difuzează prin placentă și în laptele matern sunt contraindicate la gravide și femei care alăptează (antracenozide, fenolftaleina);

c) Patologii diverse.

Exemple de medicamente CI:

- Analgezice-antipiretice cu paracetamol sunt CI în suferințe hepatice:
 - produse cu paracetamol: Paracetamol, compr. 500 mg; Panadol[®], compr. 500 mg; Efferalgan[®], compr. eff. 500 mg; Calpol Șase Plus Suspensie[®], susp. orală 250 mg/5 ml; Calpol Suspensie pt. copii mici[®], suspensie orală 120 mg/5 ml; Efferalgan pediatric 3%[®], sol. orală 3%; Panadol Baby[®], susp. orală 120 mg/5 ml; Paracetamol, supoz. 125 mg; Paracetamol, supoz. 250 mg; Paracetamol, supoz. 500 mg;
 - produse cu asocieri conținând paracetamol: Fervex[®], Coldrex Hot Rem[®], Panadol Extra[®], Humex Răceală și Gripă[®] (vezi anexă).
- Antitusive și antigripale cu dextrometorfan sunt CI în insuficiență respiratorie și astm bronșic:
 - produse cu asocieri: Rinoalersin Forte[®], compr. paracetamol 500 mg, pseudoefedrină clorhidrat 30 mg, dextrometorfan bromhidrat 15 mg, clorfeniramin maleat 2 mg

- *Expectorante cu guaifenesină* sunt *CI* în mîstanie și ulcer gastro-duodenal:
 - produse cu guaifenesină: Adult Meltus[®], sirop 2%; Junior Meltus[®], sirop 1%; Robitussin Expectorans[®], sol. orală 100 mg/5 ml; Trecid[®], sirop 2%; Trecid[®], sol. orală 10%;
 - produse cu asocieri: Ataralgin[®], compr. paracetamol 325 mg, guaifenesină 130 mg, cofeină 70 mg;
- *Laxative cu parafinim liquidum* (ulei de parafină), administrate după operația de hemoroizi pot să întîrzie cicatrizarea; exemplu: Paragel[®], gel intern 80%.

4.5. CORESPONDENȚA DCI / PRODUSE OTC. PRODUSE OTC CU ASOCIERI DE DCI-OTC ȘI DCI-nonOTC

Pentru o corectă consiliere a pacientului, privind medicamentele OTC, farmacistul trebuie să-și însușească bine:

- Lista actualizată, cu substanțele medicamentoase (DCI) admise în produse farmaceutice OTC (vezi Anexa);
- Lista actualizată, cu produsele și formele farmaceutice OTC, care pot aparține următoarelor categorii:
 - produse OTC, cu o substanță DCI-OTC;
 - produse OTC, cu asocieri de substanțe DCI-OTC;
 - produse OTC, cu asocieri de substanțe DCI-OTC și substanțe DCI-nonOTC;
 - produse OTC, cu o substanță DCI-nonOTC, la o doză mică.

Exemple:

a) *Produse OTC, cu asocieri de substanțe DCI-OTC și DCI-nonOTC* (cafeină, dextrometorfan, fenilefrină, pseudoefedrină, antispastice, antialergice):

- Analgezice-antipiretice și decongestionante:
 - **fenilefrină**: Coldrex[®], compr. paracetamol 500 mg, cofeină 25 mg, fenilefrină 5 mg, terpin hidrat 20 mg, acid ascorbic 38 mg
 - **pseudoefedrină**: Actifed[®], compr. film. pseudoefedrină 60 mg, tripolidină 2,5 mg; Nurofen Răceală și Gripă[®], compr. film. ibuprofen 200 mg, clorhidrat de pseudoefedrină 30 mg; Humex Răceală și Gripă[®] compr. pseudoefedrină 60 mg, paracetamol 500 mg; Paracetamol Sinus[®] compr. pseudoefedrină 30 mg, paracetamol 500 mg, clorfeniramin 3 mg; Rinoalersin[®] compr. pseudoefedrină 30 mg, paracetamol 500 mg, clorfeniramin 3 mg.

• Antispastice:

- **drotaverină**: Quarelin[®], compr. metamizol 400 mg, cafeină 60 mg, drotaverină 40 mg;

b) *Produse OTC, cu substanță medicamentoasă DCI-nonOTC, la doză mică:*

- papaverină clorhidrat compr. a 50 mg;
- ibuprofen, compr. 200 mg; *atenție! comprimatele de 400 mg și cele de 600 mg nu sunt OTC.*

➤ Reguli generale privind calitatea de tip OTC a formelor farmaceutice:

- Preparatele injectabile nu sunt OTC, chiar dacă conțin substanțe DCI-OTC;

Exemple:

- metamizol - Algocalmin[®], sol. inj. 1000mg/2 ml, nu este OTC;
- drotaverină - No-spa[®], sol. inj. 40 mg/2 ml, nu este OTC
- Preparatele de uz extern, topic (cutanat, oftalmic, nazal, rectal, vaginal) în general sunt OTC, chiar dacă conțin substanțe DCI-nonOTC.

Exemple:

- minoxidil, în administrare exclusiv externă, este OTC (Alopexy[®], sol. cut. 2%; Hairgrow[®], sol. capilară 2%; Regaine[®], sol. cut. 2%); *atenție!* la administrare internă poate produce hTA;
- AINS - toate formele farmaceutice externe, pentru administrare cutanată, sunt OTC-uri;
- aciclovir (antiviral) - cremă 5% (tub 2 g.) (*Atenție!* Ung. oft. 3% nu e OTC - P-6L);
- heparină și heparinoizi (gel, cremă de diferite conc.), singure sau în asociere cu hialuronidază, alantoină sau dexpanthenol;
- clotrimazol (antimicotic) - cremă 1%; sol. cutanată 1%; cremă vaginală 10%, compr. vaginale 100 mg, 200 mg, 500 mg;
- ketoconazol (antimicotic) - șampon 2%;
- bifonazol (antimicotic) - șampon gel 1%;
- terbinafină - cremă 1%.

Excepții:

a) *Unguente care nu sunt OTC și conțin:*

- antibiotice și chimioterapice:
 - acid fusidic (Fucidin[®], Fucicort[®] (+betametazonă));
 - mupirocină (Bactroban[®]);
 - neomicină și bacitracină (Baneocin[®], Byvacin[®], Neobacyn[®], Santaderm[®]);
 - sulfadiazină (Dermazin[®]);
 - tetraciclina;

• antivirale:

- aciclovir (Euvirox[®], Virolex[®], Zovirax[®]);
- podofilotoxină (Wartec[®]);

• antiaice:

- aciretin (Acnelyse[®], Retino gel[®]);
- acid azelaic (Skinoren[®]);
- isotretinoin (Isotrexin[®] gel);
- tretinoin (Retin-A[®], Smooderm[®]);

• hormoni:

- corticosteroizi - *excepție*: sunt OTC produsele Neopreol[®], Cutaden[®]; progesteron (Progestogel[®], Mastoprofen[®]);

b) *Soluții de uz cutanat care nu sunt OTC și conțin:*

- antipsoriazice:
 - calcipotriol (Daivonex[®]);
 - fluocinolol + alantoină (Asorian[®]);
 - methoxsalen (Oxsoralen[®]);
- antiaice:
 - eritromicină + acetat de zinc (Zynertit[®]);

c) *Soluții oftalmice care nu sunt OTC și conțin:*

- antibiotice;
- antiinflamatoare (AINS, AIS);
- antiglaucomatoase;
- midriatice;
- substanțe pentru cataractă;
- antiatergeice: acid cromoglicic (Vekfanol®).

d) *Soluții nazale care nu sunt OTC și conțin:*

- corticosteroizi;
- tixocortol (Pivalone®);
- hormoni:
- desmopresina (Adiuretin®);

e) *Supozitoare care nu sunt OTC și conțin:*

- AINS;
- analgezice opioide:
- tramadol;
- antihemoroidale (Hemorzon®, Hemorzon-O®, Ultraproct®);
- analgezice, antispastice (Piafen®, Scobutil®).

CAPITOLUL VII

CONSULTAȚIA MINIMALĂ ÎN FARMACIA DE COMUNITATE ȘI RECOMANDAREA FARMACOTERAPEUTICĂ DE PRIMĂ INTENȚIE

Aurelia Nicoleta Cristea

1. Problematika consultației minimale în farmacia de comunitate – 183

- 1.1. Justificarea consultației minimale – 183
- 1.2. Cine poate exercita activitatea de asistență farmaceutică (pharmaceutical care), pe bază de consultație minimală a pacientului, în farmacia de comunitate – 185
- 1.3. Spațiul de consultație (confidențialitate) – 186
- 1.4. Metodologia consultației minimale, în farmacia de comunitate – 186
 - 1.4.1. Anamneza – 188
 - 1.4.2. Observația bolnavului – 189
 - 1.4.3. Recomandarea farmacoterapeutică, de primă intenție, cu medicație OTC, sub aviz farmaceutic scris – 192

2. Febra – 194

- 2.1. Consultația minimală – 194
 - 2.1.1. Aspecte generale – 194
 - 2.1.2. Etapele culegerii informațiilor de către farmacist și asistenței farmaceutice, în sindroamele febrile – 198
 - 2.1.3. Infecții respiratorii – 199
 - 2.1.4. Gripa – 202
- 2.2. Farmacoterapia OTC, în sindromul febril – 203
 - 2.2.1. Farmacoterapia antipiretică – 204
 - 2.2.2. Farmacoterapia simptomelor asociate febrei – 205

3. Tusea – 205

- 3.1. Consultația minimală – 206
 - 3.1.1. Aspecte generale – 206
 - 3.1.2. Etapele culegerii informațiilor de către farmacist și asistenței farmaceutice, în tuse – 208
- 3.2. Farmacoterapia OTC, în tuse – 208

4. Ochiul roșu și dureros – 210

- 4.1. Consultația minimală – 211
 - 4.1.1. Aspecte generale – 211

4.1.2. Etapele culegerii informațiilor de către farmacist și asistenței farmaceutice, în cazurile de ochi roșu și dureri - 213

4.1.3. Conjunctivite acute - 214

4.2. Farmacoterapia OTC, în ochiul roșu și dureri - 215

5. Cefalee, migrenă - 216

5.1. Consultația minimală - 217

5.1.1. Aspecte generale - 217

5.1.2. Etapele culegerii informațiilor de către farmacist și asistenței farmaceutice, în cefalee - 220

5.1.3. Cefaleea de tensiune nervoasă - 222

5.1.4. Migrena - 223

5.2. Farmacoterapia OTC, în sindromul cefalalgic - 225

5.2.1. Farmacoterapia cefaleei - 226

5.2.2. Farmacoterapia simptomelor asociate în cefalee - 229

6. Durerea (vertebrală, a membrilor, abdominală, toracală) - 229

6.1. Consultația minimală - 230

6.1.1. Aspecte generale - 230

6.1.2. Etapele culegerii informațiilor de către farmacist și asistenței farmaceutice, în durere - 230

6.1.3. Durerea vertebrală - 232

6.1.4. Durerea membrilor - 235

6.1.5. Durerea abdominală și durerea pelvină - 237

6.1.6. Durerea toracică - 246

6.2. Farmacoterapia OTC, în sindroame dureroase - 247

6.2.1. Farmacoterapia durerii - 247

6.2.2. Farmacoterapia simptomelor asociate, în durere - 253

7. Constipația - 254

7.1. Consultația minimală - 254

7.1.1. Aspecte generale - 254

7.1.2. Constipația habituală - 255

7.2. Farmacoterapia OTC, în constipație - 255

8. Diareea acută și cronică - 258

8.1. Consultația minimală - 259

8.1.1. Aspecte generale - 259

8.1.2. Etapele culegerii informațiilor de către farmacist și asistenței farmaceutice, în diaree - 262

8.2. Farmacoterapia OTC, în sindromul diareic - 263

8.2.1. Farmacoterapia antidiareică și de rehidratare - 264

8.2.2. Farmacoterapia simptomelor asociate diareei - 266

9. Îngrijirea unei plăgi - 267

1. PROBLEMATICA CONSULTAȚIEI MINIMALE ÎN FARMACIA DE COMUNITATE

1.1. JUSTIFICAREA CONSULTAȚIEI MINIMALE

Farmacitul de comunitate, cu formație de farmacist clinician, poate și trebuie să joace un rol important în economia de sănătate a populației, acționând în interesul bolnavului, în cadrul asistenței farmaceutice.

Asistența farmaceutică farmacoterapeutică în farmacia de comunitate cuprinde o serie de direcții de activitate (vezi cap.: Noțiuni generale de farmacie clinică), între care și activitatea de *recomandare a medicației de primă intenție, sub aviz farmaceutic scris*, după o consultație minimală, în cazul prezentării pacientului cu o acuză de simptom, de sindrom sau de boală.

Acest tip de activitate este justificată de o situație de fapt existentă nu numai în România, ci și în țările dezvoltate din UE, precum și în SUA. Această situație constă în faptul că un număr ridicat de indivizi afectați de simptome de boală (acute sau cronice) se prezintă mai întâi la farmacie, în vederea procurării medicamentelor OTC (*over-the-counter*) pentru automedicație (*self-medication*) sau/și pentru a consulta farmacistul în acest sens.

► **Studii statistice** evidențiază această stare de fapt.

• Un studiu statistic arată următoarele (Fry, 1993):

- reacția la simptomele de boală în populație este următoarea: un procent de 43% nu ia nici o măsură, 8% apelează la tratamente tradiționale (*home remedy*), 36% practică *automedicația cu medicamente eliberate din farmacie fără rețetă medicală (OTC - self-medication)*, ca alternativă de primă intenție la medicația prescrisă de medic în urma consultației și numai 13% consultă medicul de familie (*general practitioner*);
- frecvența de apelare la automedicație, pentru simptomele obișnuite, este următoarea: oboseală (extenuare) 35%, durere de cap 30%, durere (acută și cronică) 25%, supraponderalitate 20%, dureri de spate 15%, altele 30%;
- frecvența de prezentare la medic este redusă la adult și crește cu vârsta, astfel:

nr. de consultații / persoană / an este de 2 consultații la vârsta de 10 ani, 2,25 la 20 ani, 2,5 la 30 ani, 3 la 40 ani, 3,5 la 50 ani, 4 la 60 ani, 6,5 la 70 ani și 8 la 80 ani; adulții, în criză de timp, se încadrează la categoriile ce nu se tratează, ce se tratează acasă cu remedii tradiționale sau apelează la automedicația OTC.

• O *metaanaliză* a unui număr de studii statistice (Fraser R.C., 1999) demonstrează o realitate cel puțin îngrijorătoare și anume că: din cadrul populației atinse de simptome de boală, *majoritatea, reprezentând 3 indivizi din 4 (=75%), se rezumă la automedicație (self medication) și numai 1 individ din 4 (= 25%) decide să apeleze la asistența medicală primară, consultând medicul de familie, iar din acești 25% pacienți doar 1 din 10 sunt trimiși la spital.*

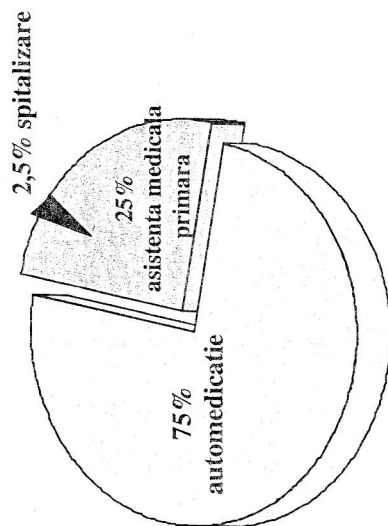


Fig. 1. Nivelurile asistenței simptomelor de boală (metaanaliză, după Fraser R.C., 1999)

Ca urmare a acestei stări de fapt, rolul de consilier al farmacistului, în ghidarea farmacoterapiei de primă intenție a pacientului, cu medicamente OTC, devine major și obligatoriu, în interesul bolnavului și societății și trebuie exercitat după *reguli de bună practică de farmacie clinică*.

Implicarea activă, specializată și responsabilă, a farmacistului din farmacia de comunitate, în asistența farmaceutică farmacoterapeutică de primă intenție a pacientului, cu medicație OTC, poate reduce semnificativ procesul epidemiologic medicamentos (datorat RA intrinseci ale medicamentelor OTC, manifestate în cazurile de utilizare neștiințifică și nerațională, precum și interacțiunilor, nedorite și neevitate științifice, dintre două medicamente OTC sau un medicament OTC și un medicament prescris de medic pe rețetă).

► Situațiile de prezentare a pacientului la farmacie, cu o acuză de simptom sau de boală și modalitățile de soluționare:

a) Acuză de simptom acut, pe fondul unei boli cronice diagnosticate de medic și cu tratament instituit, dar nereactualizat; în această situație, farmacistul poate recomanda un medicament OTC eficace temporar sau în cazul în care nu există un medicament OTC potrivit cazului, poate elibera medicamentul indicat de pacient ca fiind prescris anterior de medic (prescripție cu valabilitate expirată, bilet de ieșire din spital etc.), în cantitatea necesară după caz (de regulă, pentru 1 zi de lucru sau 3 zile de weekend și sărbători legale), cu recomandarea expresă de reactualizare a consultației și reînnoire a rețetei medicale (de ex.: eliberare de nitroglicerină pentru un pacient diagnosticat cu angină pectorală, dar care nu și-a reactualizat la timp prescripția). Pentru rezolvarea corectă a acestei situații, farmacia trebuie să aibă o bază computerizată de date referitoare la pacienții arondați, cuprinzând toate rețetele cu care aceștia se prezintă la farmacie; de asemenea o listă computerizată a telefoanelor tuturor farmaciilor din localitate, utilă pentru informarea rapidă asupra

medicației de pe rețeta pacientului, opriți la acea farmacie desemnată verbal de către pacient; o listă cu telefoanele medicilor de familie din teritoriul apropiat;

b) Acuză de simptom acut al unei suferințe ce debutează, fiind nedidagnosticată încă de medic; în această situație, farmacistul poate efectua o consultație minimală a pacientului (în camera de confidențialitate a farmaciei), pe baza căreia poate recomanda și elibera (sub avis farmaceutic scris) medicație OTC pentru 1-3 zile, cu recomandarea precizată în scris de prezentare la medic, dacă simptomul sau sindromul nu cedează în 1-2 zile, după caz. În cazuri de urgență, farmacistul trebuie să apeleze serviciul de ambulanță și în așteptare, poate elibera pentru tratament la farmacie, 1-2 doze dintr-un medicament non-OTC necesar vital bolnavului.

Situația menționată la punctul (b) face obiectul acestui capitol.

Farmacistul trebuie să fie foarte circumspect și precaut atât în timpul consultației minimale și emiterii ipotezei de diagnostic, cât și în recomandarea medicației OTC cu acțiune simptomatică personalizată pentru pacient sau în recomandarea unei medicații non-OTC de urgență.

Farmacistul trebuie să aibă în vedere permanent, primul principiu al terapiei: *Primum non nocere*.

În scopul realizării unei asistențe farmacoterapeutice eficiente și sigure, farmacistul trebuie să posede și să-și actualizeze continuu cunoștințele de farmacie clinică.

Medicația OTC recomandată de farmacist poate și trebuie să reprezinte o etapă importantă în managementul farmacoterapeutic al bolnavului.

În contextul pe care l-am prezentat, este clar evidențiat faptul că, desfacerea medicamentelor din categoria OTC, în altă locație în afara farmaciei, nu are rațiune și este foarte periculoasă.

Modul de tratare a acestui capitol are menirea să arate complexitatea fenomenelor patologice, evoluția lor greu de prevăzut, precum și gravitatea pe care o pot ascunde semnele și simptomele comune. *Tabelele* din acest capitol au fost adaptate cu permisiunea autorului, după tratatul *Bazele medicinei de familie* vol. I-III (Restian A., 2001-2004).

1.2. CINE POATE EXERCITA ACTIVITATEA DE ASISTENȚĂ FARMACEUTICĂ (PHARMACEUTICAL CARE), PE BAZĂ DE CONSULTAȚIE MINIMALĂ A PACIENTULUI, ÎN FARMACIA DE COMUNITATE

Practicarea acestui tip de asistență farmaceutică farmacoterapeutică necesită nu numai cunoștințe aprofundate de farmacologie – farmacoterapie – farmacoepidemiologie, dar și cunoștințe suficiente de fiziologie, patologie (bolile frecvente, diagnostic, diagnostic diferențial) și semiologie (simptome și semne).

În consecință, această activitate poate fi desfășurată *exclusiv de farmacistul pregătit în domeniul farmaciei clinice*, nu numai la nivel universitar, ci și la nivel postuniversitar; ca de exemplu:

- farmacist specialist în farmacie clinică (pregătit în sistemul rezidențiatului, în România);
- master în farmacie clinică (pregătit în sistem de masterat, în Spania);

- farmacist cu studii specializate de biologie (DES) (pregătit în sistem de internat, în Franța);
 - alte studii de specialitate și cursuri de profil, echivalente.
- Abilitățile necesare farmacistului clinic, în farmacia de comunitate:*
- de comunicare și de conducere a dialogului cu pacientul;
 - de observare;
 - de utilizare optimă a timpului relativ scurt de care dispune, pentru consultația minimală.

1.3. SPAȚIUL DE CONSULTAȚIE (CONFIDENȚIALITATE)

Implementarea acestui gen de activitate de asistență farmaceutică farmacoterapeutică se poate realiza exclusiv în farmaciile dotate cu: *spațiu de confidențialitate* (cameră, separeu, ghișeu special amenajat etc.).

Spațiul de confidențialitate devine necesar și obligatoriu, în farmacia modernă, pentru dezvoltarea tuturor activităților de asistență farmaceutică (pharmaceutical care), între care: consultația minimală, identificarea problemelor de terapie medicamentoasă (PTM), instruirea și consilierea pacientului.

Spațiul de confidențialitate permite pacientului să se exprime și să fie consiliat înim.

Schema unui model de spațiu de consultație și confidențialitate este prezentată în continuare.

1.4. METODOLOGIA CONSULTAȚIEI MINIMALE, ÎN FARMACIA DE COMUNITATE

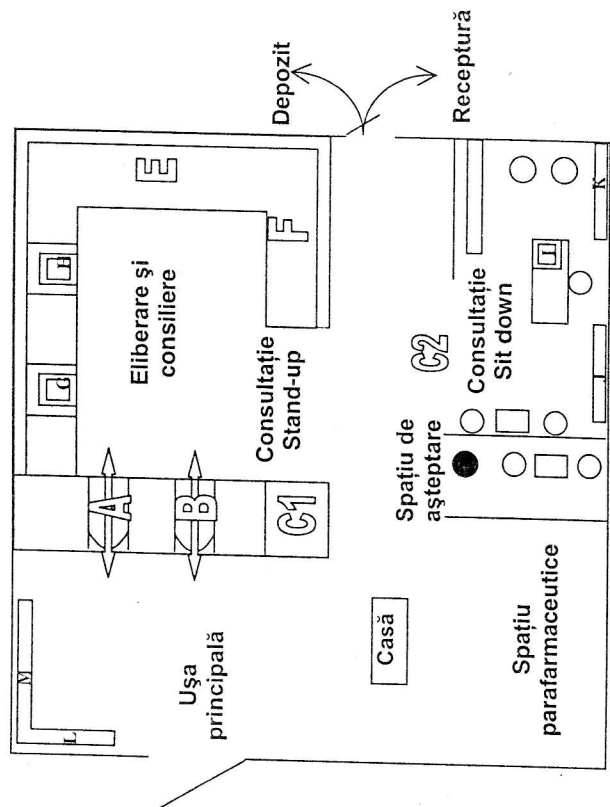
Farmacistul în general, dar și farmacistul specialist clinician, nu sunt pregătiți profesional pentru a realiza examenul clinic al pacientului și a pune un diagnostic de boală. Pe de altă parte, sursele și metodele de informare ale farmacistului din farmacia de comunitate, asupra stării de boală a pacientului, sunt reduse, iar timpul acordat informării este relativ scurt. De aceea, sarcina farmacistului de a efectua o *consultație minimală în farmacia de comunitate*, atunci când pacientul se prezintă cu acuze de boală și solicită recomandarea unei medicații OTC, este pe cât de responsabilă pentru sănătatea omului, pe atât de dificilă.

Sursele și metodele de informație incomplete de care dispune, precum și calificarea limitativă în domeniul consultației, permit farmacistului să emită numai o *ipoteză de diagnostic*. Această ipoteză de diagnostic este absolut necesară pentru a putea avansa *decizia inițială* (de trimitere direct la medic sau de recomandare a unei farmacoterapii de primă intenție cu medicamente OTC, însoțită de sfatul prezentării la medic în cazul în care suferința continuă).

Sursele de informație ale farmacistului, în farmacia de comunitate:

- bolnavul (anamneza și observația bolnavului);
- aparținătorii (familie, rude, prieteni, colegi);
- date epidemiologice (epidemii în curs etc.).

Bolnavul reprezintă sursa de informație principală.



Legendă:

A, B – Spațiu de eliberare și consiliere a medicației prescrise de medic și a medicației OTC (dotat cu calculatoare pentru gestiune)

C₁ – Spațiu de consultație și confidențialitate "în picioare" (Stand-Up)

C₂ – Spațiu de consultație și confidențialitate "așezat" (Sit down)

D – Ghișeu de primire a prescripțiilor magistrale și eliberare a preparatelor

E, F – Dulapuri cu medicamente ce se eliberează pe bază de prescripție medicală și OTC

G – Computer cu baze de date privind pacienții și medicația prescrisă de medic

H – Computer cu software de farmacoterapie, reacții adverse, interacțiuni și produse farmaceutice

I – Computer privind pacienții consultați și recomandările scrise

J – Bibliotecă

K – Arhivă de cazuri de consiliere

L, M – Aviziere (publicitate și educație farmacoterapeutică)

● – Dozator ○ – Scaun □ – Masă } – Banchetă

Fig.1.2. Spațiu de confidențialitate și consultație minimală, în farmacia de comunitate

(schemă adaptată, după Hagel H.P., 2003)

Metodele de informare ale farmacistului, în farmacia de comunitate:

- anamneza (ascultarea și interviul cu pacientul);
- observația pacientului (aspect general, față, ochi, piele).

1.4.1. Anamneza

Anamneza, bazată pe ascultarea și interviul (dialogul dirijat) cu pacientul, oferă informații, privind:

- *acuzele* (sunt răcit; am viroză; am gripă; am nasul înfundat sau îmi curge nasul; tușesc; am febră; mă doare capul; am dureri de spate; am dureri în piept; am dureri abdominale; am colici intestinale; sunt constipat; am scaune diareice etc.);
- *simptomele obiective* (rinoree, tuse, febră etc.) și *subiective* (cefalee, colici, constipație, diaree, dureri etc.);
- debutul, evoluția, intensitatea și particularitățile simptomelor;
- istoricul acuzelor (periodicitate, frecvență, durată, acut, cronic);
- antecedente personale și colaterale (familiale);
- prezentarea la medic (în prezent sau/și în episoadele anterioare);
- un eveniment diagnostic pus de medic (actualmente sau la un episod asemănător anterior);
- eventuale tratamente anterioare și efectul acestora (*istoricul medicației*);
- boli cronice și farmacoterapia în curs;
- automedicația în curs;
- alimentația, consumul de alcool (ocasional, cronic), fumat, droguri;
- stresul.

Simptomele pot să ofere indicii pentru diagnosticul de boală.

Nu trebuie neglijat faptul că același simptom se manifestă într-o diversitate de boli, dintre care unele deosebit de grave, putând pune viața pacientului în pericol, în situația în care asistența medicală este întârziată. De aceea este foarte important de cunoscut corelația dintre simptome și bolile în care pot să apară.

TABELUL 1.1

Principalele simptome acuzate de bolnavi și diversele boli în care pot să se manifeste

Simptomul	Bolile posibile
Amețeala	Sindrom vertiginos, otită cronică, intoxicații cronice, anemiile, hipertensiunea arterială, hipotensiunea arterială, tumorile cerebrale, spondiloză cervicală, gastrită cronică, hipoglicemia, agorafobia etc.
Astenia	Surmenaj, nevroză astenică, depresie psihică, boala Addison, insuficiență hipofizară, intoxicații cronice, miotonia, miastenia, tuberculoză, anemii, cancer etc.
Cefaleea	Migrena, infecțiile cronice, nevroză astenică, tulburări de vedere, sinuzite, hipertensiunea arterială, tumorile cerebrale, intoxicații cronice, granuloame dentare, spondiloză cervicală etc.

TABELUL 1.1 (continuare)

Simptomul	Bolile posibile
Dispneea	Spasmofilia, astmul bronșic, pneumonia, bronhopneumonia, pleurezia, embolia pulmonară, pneumotoraxul spontan, insuficiența ventriculară stângă, emfizemul pulmonar, cancerul pulmonar, tuberculoza pulmonară
Durerea	Nevralgia de trigemen, angina pectorală, infarctul cardiac, embolia pulmonară, ulcerul gastro-duodenal, colica biliară, apendicita acută, sarcina ectopică, colica renală, lombosciatica, artrozele
Febra	Boli infecțioase generalizate: viroze respiratorii, febra tifoidă, malaria, bruceleza etc. Boli infecțioase localizate: abcesul, supurația, endocardita, miocardita, tuberculoza pulmonară, febra medicamentasă, mielomul multiplu etc.

Particularitățile simptomului (caracteristicile și circumstanțele în care apare) pot să restrângă aria bolilor posibile.

Exemplu: amețeala:

- la ridicarea bruscă din pat, sugerează o hTA ortostatică;
- violentă, ce survine în acces, este caracteristică sindromului Meniere;
- la mișcarea capului, poate oferi un indiciu de spondiloză cervicală sau tumoră cerebrală.

Dintre bolile posibile în care se manifestă un simptom, numai în extrem de puține poate interveni farmacistul, cu o farmacoterapie de primă intenție, pentru 1-2 zile. În celelalte cazuri, farmacistul este obligat să îndrume pe bolnav la medic, eliberându-i un produs OTC simptomatic, strict pentru 1-2 doze.

Exemplu: în cefalee, farmacistul poate recomanda un produs OTC antialgic, pentru 1-2 zile, exclusiv în cazul în care ipoteza de diagnostic concure cu următoarele boli: migrenă, nevroză astenică, spondiloză cervicală; în ipoteza altei suferințe (hipertensiune arterială, tulburări de vedere, tumoare cerebrală), farmacistul îi recomandă pacientului să meargă neapărat la medic.

1.4.2. Observația bolnavului

Observația bolnavului (aspect general, față, ochi, piele), efectuată direct de farmacist, are importanță pentru depistarea:

- *simptomelor obiective* (rinoree, tuse, febră etc.);
- unor *semne de boală* (culoarea feței, ochiului, pielii, tremurături etc.).

Un semn poate fi întâlnit într-o serie de boli, deoarece nu există semne specifice pentru o boală (semne patognomonice). Ca urmare, este necesar de cunoscut corelația dintre semne și bolile în care pot să apară.

TABELUL 1.2

Semne oferite de aspectul general și bolile în care pot fi întâlnite

Semnul	Bolile posibile
Hipertrofia ponderală	Obezitatea, obezitatea hipotalamică, sindromul Cushing, insuficiența gonadică, diabetul gras
Hipotrofia ponderală	Denuirițe, afecțiuni digestive, sindromul de malabsorbție, hepatita cronică, ciroza hepatică, infecții sau intoxicații cronice, colagenoze, neoplasme, diabetul insipid, anorexia nervoasă
Starea psihică	Anxietate, agitație, confuzie, stare depresivă
Tremurături	Apatie, deprimare, tulburări de memorie, delir, halucinații
	Emotivitate exagerată, hipertiroidism, alcoolism, delirium tremens, hipoglicemie, boala Parkinson, boala Wilson, scleroza în plăci

TABELUL 1.3

Semne oferite de aspectul feței și bolile în care pot fi întâlnite

Semnul	Bolile posibile
<i>Culoarea</i>	
- cianotică	Obstrucția căilor respiratorii, pneumonie, bronhopneumonie, edem pulmonar acut, embolie pulmonară, poliglobulie, cardiopatii congenitale, medicamente methemoglobinizante
- edematoasă	Edem Quinque, tratament cu cortizon, trichineloză, infecții, celulită, nefrită
- icterică	Hepatita virală, icter neonatal, sindrom Gilbert, sindrom Dubin-Johnson, sindrom Rotor, hepatita colestatică, ictere obstructive, litiază biliară, cancerul de pancreas, cancerul hepatic, anemie hemolitică
- palidă	Anemie, intoxicație cu plumb, cu mercur, cancer, insuficiență renală, stres
- pigmentată	Boala Addison, ciroza hepatică, hemocromatoză, porfirie, graviditatea, urticaria pigmentară, mastocitoza
- roșie	Emoție, consum de alcool, tulburări de menopauză, consumul unor medicamente, flush carcinoid, poliglobulie, acne rozacee, lupus eritematos sistemic, cuperoză, urticarie, rujeolă, scarlatină, intoxicații cu: oxid de carbon, aspirină, atropină, vitamina PP
<i>Mimica</i>	
- crispată	Sindroame dureroase, anxietate
- hipomimie	Depresie psihică, autism, mixedem, boala Parkinson, miopatie, dermatomiozită
- hiperimimie	Stare maniacală, isterie, coree, encefalită, consum de alcool

TABELUL 1.4

Semne oferite de aspectul ochilor și bolile în care pot fi întâlnite

Semnul	Bolile posibile
Exoftalmie	Boala Basedow, tireotoxicoză, tumori cerebrale, encefalite, leucoze, trichineloză
Enofthalmie	Boli consumptive, cașexie, deshidratare masivă, sindrom peritoneal, sindrom Claud Bernard-Horner
Lăcrimare	Iritații oculare, inflamații oculare, conjunctivită, cheratite, iridociclite, blefarite, glaucom, sinuzite
Mioză	Coroidite, irite, cheratite, meningite, encefalite, tumori cerebrale, demență senilă, spondiloză cervicală, tabagism, supradozare de: barbiturice, opiacee
Midriază	Glaucom, encefalite, meningite, tumori cerebrale, migrena oftalmoplegică, supradozare de: belladonna, atropină
Ochiul roșu	Iritații oculare, infecții oculare, conjunctivite, cheratite, iridociclite, glaucom, sinuzite, granuloame dentare, infecții generale, rujeolă, gripă, colagenoze
Alte culori	Ochiul palid, decolorat, anemie, lipotimie galbenă, icteric, hepatită acută, hepatită cronică, icter obstructiv, cancer hepatic, cancer de pancreas, anemie hemolitică

TABELUL 1.5

Semne oferite de aspectul pielii și bolile interne în care pot fi întâlnite

Semnul	Bolile posibile
Cianoză	Bronhopneumonie, pneumoconige, policitemie, bronșectazie, cord pulmonar cronic, scleroza arterei pulmonare, stenoza mitrală, stenoza pulmonară, tetradă Fallot, complexul Eisenmenger, methemoglobinemia, sulfhemoglobinemia
Eritem facial	Lupus eritematos sistemic, lupusul eritematos discoid, dermatomiozita
Icter	Litiază biliară, cancerul hepatic, hepatita virală, hepatita cronică, cirozele, cancerul de cap de pancreas, anemie hemolitică, sindromul Dubin-Johnson, sindromul Rotor, sindromul Gilbert, icterul neonatal
Hiperpigmentare	Boala Addison, hemocromatoză, porfirie, boala Wilson, alcaptonuria
Paloare	Anemie, sideropenie, cancer, hipotensiune arterială, intoxicații, tulburări de ritm cardiac
Purpură	Coagulopatii, endocardită, mielom multiplu, lupus eritematos sistemic, boala lanțurilor grele, limforeticuloze, purpura senilă
Prurit	Boala Hodgkin, diabetul, gastrite cronice, colite cronice, paraziți intestinali, pruritul senil

1.4.3. Recomandarea farmacoterapeutică, de primă intenție, cu medicație OTC, sub aviz farmaceutic scris

Prin prelucrarea informațiilor obținute din anamneză și observația bolnavului, farmacistul trebuie să emită o *ipoteză de diagnostic de boală*, pe baza căreia să ia *decizia inițială*:

- îndrumarea pacientului la medicul de familie sau în caz de urgență, direct la spital;
- implicarea în *recomandarea scrisă a unei farmacoterapii de primă intenție, cu medicație OTC*.

Implicarea farmacistului în recomandarea unei farmacoterapii de primă intenție, cu medicație OTC, presupune următoarele etape:

- alegerea grupeii farmacodinamice, medicamentului și produsului, pentru contextul fiziologic, patologic și farmacoterapeutic al bolnavului;
- informarea și consilierea bolnavului, privind decizia farmacoterapeutică luată;
- eliberarea medicației OTC recomandată, însoțită de *recomandarea farmacoterapeutică scrisă*.

Recomandarea farmacoterapeutică OTC, scrisă (Pharmacists' consult form for self-care = Pharmacist OTC consult) (Rovers J.P. și colab., 2003):

- Se dă pe *formular tipizat* (realizat la nivelul farmaciei sau în mod ideal la nivel național);

- Se datează și are semnătura farmacistului;

- Cuprinde:

- data;
- coordonatele pacientului (nume, adresă, telefon);
- vârstă, greutate, condiții;
- medicație în curs;
- simptome;
- comentarii;
- recomandare de trimitere la medic: Da / Nu;
- medicamentele OTC recomandate;
- posologie;
- instrucțiuni auxiliare;
- contactarea farmacistului sau medicului, dacă simptomele nu dispar în n= zile;
- taxa;
- semnătura farmacistului.

Recomandarea farmacoterapeutică scrisă are următoarele roluri:

- de a ajuta pacientul să rețină corect recomandările;
- de a crește complianța și rezonanța pacientului la farmacoterapia prescrisă;
- de a avea certitudinea că pacientul nu uită intervalul de timp indicat de farmacist, în funcție de caz, după care trebuie să revină la farmacist sau să se prezinte la medic.

Un model de formular de recomandare farmaceutică farmacoterapeutică OTC este prezentat în continuare.

Recomandarea farmaceutică OTC			
Numele și prenumele pacientului _____	Data _____		
Adresa _____			
Telefon _____			
Vârstă _____	Greutate _____	Condiții _____	
Medicație în curs _____			
Simptomele acuzate _____			
Observații _____			
Recomandare de trimitere la medic _____ DA / NU _____			
Medicamente OTC recomandate și posologie _____			
Alte recomandări _____			
A se contacta farmacistul sau medicul, dacă simptomele nu dispar în _____ zile.			
Taxa _____		Semnătura farmacistului _____	

Fig. 1.3. Formular de recomandare farmacoterapeutică OTC, pe bază de consultație minimală, în farmacia de comunitate

1.5. PERICOLUL ÎNTÂRZIERII CONSULTAȚIEI MEDICALE ȘI ATITUDINEA CORECTĂ A FARMACISTULUI DIN FARMACIA DE COMUNITATE, ÎN FAȚA UNUI CAZ DE BOALĂ

Nu trebuie neglijat faptul că același simptom se manifestă într-o diversitate de boli, dintre care unele deosebit de grave, putând pune viața pacientului în pericol, în situația în care asistența medicală de specialitate este întârziată.

● Farmacistul nu poate și nu are voie să ia locul medicului vis-à-vis de bolnav, deoarece:

- el nu poate să emită decât o *ipoteză de diagnostic* și aceasta se poate dovedi greșită sau incompletă, ori un diagnostic greșit sau incomplet poate conduce la o terapie greșită (de *ex.*: tratamentul exclusiv cu antipiretice, a unei febre de origine microbiană sau de origine virală dar deja cu suprainfecție microbiană);
- medicația OTC, pe care farmacistul are dreptul să o recomande și să o elibereze fără prescripție medicală, nu poate acoperi sfera nevoilor de tratament medicamentos, decât în puține cazuri de boală;
- medicația non-OTC pe care o poate recomanda farmacistul în situații de urgență, nu poate fi eliberată decât pentru câteva doze, după caz, și trebuie însoțită de recomandarea expresă a prezentării la medic (eventual chiar de apelarea de la farmacie, a serviciului de ambulanță)
- Farmacistul poate și trebuie să intervină în farmacoterapia de primă intenție a unui caz de boală (de *ex.*: febra trebuie combătută cu antipiretice, indiferent de diagnosticul ei, deoarece febra, în special cea ridicată, este dăunătoare proceselor metabolice, activității cardiovasculare și creierului).
- Farmacistul trebuie să elibereze medicamente OTC simptomatice, în urma unei *consultații minimale* la farmacie, exclusiv sub recomandare scrisă privind:
 - consilierea medicației eliberate;
 - recomandarea prezentării la medic, în situația în care simptomele nu cedează în 6-24 ore (după caz).

2. FEBRA

Febra reprezintă o reacție de apărare a organismului, dar dacă este ridicată ea devine nocivă și trebuie combătută cu tratament antipiretic.

Febra este un simptom foarte frecvent, întâlnit în foarte multe boli (infecțioase și unele neinfecțioase). Cauzele febrei trebuie diagnosticate corect și tratate corespunzător.

2.1. CONSULTAȚIA MINIMALĂ

2.1.1. Aspecte generale

Temperatura normală a organismului adult, în funcție de locul măsurării:

- cca 37°C (axilă);
- cca 37,5°C (gură);
- cca 37,5°C - 38°C (rect, vagin).

Temperatura normală este mai ridicată:

- seara (ora 17);
- la femei, în timpul ovulației.

Gradul febrei:

- 37,5°C - 38,5°C = febră moderată;

- 38,5°C - 40°C = febră ridicată;

- 40°C - 41°C = hipertermie.

Hipertermia este foarte periculoasă, putând antrena starea de șoc caloric, însoțit de hipotensiune arterială, tahicardie, dezorientare și posibil pierderea cunoștinței.

Cauzele febrei sunt: infecțioase și neinfecțioase.

Febra este un simptom întâlnit în foarte multe boli, unele foarte grave:

- boli infecțioase (cca. 80% din cazurile de febră);
- unele boli neinfecțioase și traumatisme.

TABELUL 2.1

Cauzele febrei și bolile corespunzătoare

Cauze		Boli (exemple)
Infecțioase	bacteriene	otite, sinuzite, amigdalite, abcese, pneumonii, pleurezii, enterocolite, infecții urinare, meningite, colecistite, endocardite, peritonite
	virale	rujeolă, hepatită, gripă, mononucleoză, varicelă, encefalite, viroze respiratorii, otite, meningite
	parazitare	malaria, amebiază, trichineloză
Neinfecțioase	boli de collagen	artrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, vasculite, colită ulcero-hemoragică, boală Crohn
	boli ale sistemului nervos	hematom subdural, tumori cerebrale, traumatisme cranio-cerebrale, accident vascular cerebral, febră de natură psihogenă
	boli canceroase	boala Hodgkin, histiocitoză X, mielom multiplu, leucemie acută, hipernefron
	boli endocrine	hipertiroidie, hiperestrogenie
	boli metabolice	febră de deshidratare, sindrom hipernabolic
	traumatisme	zdrobiri de țesuturi, contuzii, necroze, hematoame
	medicamente	intoxicații cu: barbiturice, bromuri, cocaină, morfină, penicilină, streptomycină

Particularitățile febrei (debut, condiții de apariție, evoluție) pot fi indicate pentru diagnosticul etiologic.

TABELUL 2.2

Particularitățile febrei și bolile corespunzătoare

Particularități	Boli (exemple)
Debut brusc	gripă, pneumonie pneumococică, malarie, amigdalită acută, meningită cerebrospinală, erizipel, scarlatină
Debut insidios	pleurită, endocardită, tuberculoză pulmonară, febră tifoidă, febra din neoplasme

Sindromul febril este asociat de obicei cu alte simptome și semne.

TABELUL 2.3 (continuare)

Localizare / Simptome		Boli (exemple)
Cardiovasculare	dureri toracice, dispnee accentuată, tendință de scădere a tensiunii arteriale, mărirea matității cardiace, sufluri variabile, fatigabilitate, tendință la insuficiență cardiacă	miocardită acută
	sufluri variabile, fenomene tromboembolice, prezența unor focare septice	endocardită acută
	dureri în molet, edem unilateral al membrului inferior, tahicardie, sensibilitatea triungiului	tromboflebită
Nervoase	Scarpa	
	cefalee, grețuri, vărsături, stare generală alterată, redoarea cefei	meningită
Cutanate	hemiplegie, hemipareză, alte semne de focar cerebral	accident vascular
	erupție maculo-papuloasă congestivă, aspră, pe fond eritemic, respectă fața, semnul Pastia, masca Filatov	scarlatină
	erupție veziculo-papuloasă, vezicule clare, apoi tulburi, aspect perlat	varicelă
	erupție maculară, descendentă, generalizată, de culoare roz, catifelată, dispare la presiune, însoțită de enantem bucofaringian, semnul Koplic	rujeolă

Unele dintre bolile infecțioase necesită recomandare de internare obligatorie în spital, iar altele nu. Acestea din urmă necesită internare numai în cazul în care prezintă complicații sau o evoluție gravă.

TABELUL 2.4

Boli infecțioase raportate la recomandarea internării obligatorii în spital

Fără internare obligatorie în spital			
Nr.	Boală	Nr.	Boală
1	Anginele	9	Teniazeele
2	Bolile diareice neprecizate	10	Toxinfejeciile alimentare
3	Erizipelul	11	Toxoplasmoza
4	Echinococoză	12	Trichinoza
5	Gripa	13	Trichomonioza
6	Oreionul	14	Tusea convulsivă
7	Rujeola	15	Varicela
8	Rubeola	16	Virozele respiratorii

Simptomele și semnele asociate febrei în cadrul sindromului febril reprezintă informații esențiale pentru stabilirea diagnosticului de boală.

TABELUL 2.3

Simptome asociate în febră și bolile corespunzătoare

Localizare / Simptome		Boli (exemple)
Rinofaringiene	strănut, nas înfundat, rinoree, dureri faringiene	rino-faringită acută
	dureri faringiene, dureri la deglutiție, hipertrofie amigdaliană, adenopatie satelită	angină acută
Laringotraheale	tuse lătrătoare, răgușeală, stridor, tiraj suprasternal	laringită catarală
	răgușeală accentuată, stridor, tiraj intercostal, tahipnee	crup viral
	dureri faringiene intense, disfagie, sialoree, stridor, inspirator, tiraj suprasternal, eventual cianoză	epiglotită
Otice	dureri auriculare, spontane și provocate, diminuarea auzului, opacifierea și bombarea timpanului	otită medie
	dureri spontane și provocate la nivelul mastoidei, tumefierea regiunii mastoideene	mastoidită
Bronșice	tuse, la început uscată, jenă bronșică acută retrosternală, raluri bronșice, ușoară dispnee	bronșită acută
	tuse chintoasă, uneori paroxistică, wheezing, tahipnee, raluri sibilante și subcrepitante, uneori cianoză	bronșiolită acută
Pulmonare	tuse, dispnee, junghii toracice, rețracții toracice, raluri crepitante și subcrepitante, semne de condensare pulmonară	pneumonie
	tuse seacă, dureri toracice, dispnee inspiratorie, matitate bazală, mobilitate la mișcările bolnavului	pleurezie
Urinare	disurie, polachiurie, nicturie, dureri lombare, colicative, sensibilitatea lojilor renale, Giordano pozitiv	pielonefrită acută
	disurie, polachiurie, nicturie, tenesme vezicale, dureri în regiunea perineală	prostatită acută
Digestive	grețuri, vărsături, dureri abdominale difuze, balonare, scaune diareice, semne de deshidratare	enterocolită acută
	dureri în hipocondrul drept, hepatomegalie, ficat dureros la palpare, uneori icter	angiolitiă
Genitale	dureri pelvine, uneori bilaterale, tulburări menstruale, leucoree, dureri la palparea anexelor, mase anexiale dureroase	salpingită
	apariția febrei după o hemoragie genitală, la o gravidă, dureri în hipogastriu	avort septic

TABELUL 2.4

Cu internare obligatorie în spital			
Nr.	Boală	Nr.	Boală
1	Amibiaza	22	Leptospiroza
2	Anchilostomiaza	23	Limfogranulomatoza benignă
3	Antraxul	24	Listerioza
4	Botulismul	25	Malaria
5	Bruceloza	26	Meningitele
6	Difteria	27	Morva
7	Dizenteria bacilară	28	Pesta
8	Encefalita primară	29	Pneumocistoza
9	Encefalita secundară	30	Pneumoniile acute bacteriene
10	Endocarditele	31	Poliomielita
11	Febra butonoasă	32	Psitacoza
12	Febra galbenă	33	Rabia
13	Febrele paratifoide	34	Scarlatina
14	Febra Q	35	Septicemia
15	Febra recurentă	36	Sifilisul contagios
16	Febra tifoidă	37	Tetanosul
17	Filarioza	38	Tifosul exantematic
18	Hepatita virală	39	Tuberculoza contagioasă
19	Holera	40	Tularemia
20	Leishmaniozele	41	Complicațiile postvaccinale
21	Lepra		

2.1.2. Etapele culegerii informațiilor de către farmacist și asistenței farmaceutice, în sindroamele febrile

Sunt următoarele:

- măsurarea temperaturii și stabilirea gradului febrei: moderată, ridicată, hipertermie;
- observarea stării generale a bolnavului: bună sau alterată, gradul de deshidratare;
- observarea semnelor și aflarea simptomelor subiective, asociate febrei;
- stabilirea unei ipoteze de diagnostic etiologic, pe baza analizei și sintezei informațiilor;
- decizia privind recomandarea locului tratamentului: la spital sau la domiciliu sub consultul și tratamentul eventual cu antibiotice, instituit de medicul de familie;
- recomandarea unui antipiretic OTC, personalizat pentru contextul bolnavului;
- recomandarea suplimentării rației hidrice zilnice, eventual cu soluții pentru rehidratare, în caz de semne de deshidratare.

Recomandarea spitalizării trebuie făcută în următoarele cazuri:

- ipoteză de boală infecțioasă contagioasă, care trebuie internată obligatoriu în spital (dizenterie, febră tifoidă, hepatită virală, scarlatină etc);

- boală infecțioasă care nu necesită internarea obligatorie în spital, dar care are o evoluție nefavorabilă;
- necesitatea investigațiilor paraclinice;
- ipoteză de boală cu evoluție severă (laringită acută, traheobronșită obstructivă, pneumonie, meningite, septicemie);
- imposibilitatea îngrijirii bolnavului, la domiciliu.

2.1.3. Infecții respiratorii

Infecțiile respiratorii acute reprezintă cele mai frecvente urgențe febrile, care se prezintă direct în farmacia de comunitate. În consecință, le vom acorda o atenție specială.

Clasificarea infecțiilor respiratorii:

- infecții respiratorii superioare (rinite, faringite, amigdalite, adenoidite);
- infecții respiratorii inferioare (laringite acute, traheobronșita, bronșita, bronșiolita, pneumonia).

Frecvența infecțiilor respiratorii:

- infecțiile respiratorii superioare reprezintă 95% (din cazurile de infecții respiratorii);
- infecțiile respiratorii inferioare reprezintă numai 5%.

De multe ori, infecțiile respiratorii inferioare sunt concomitente sau urmează celor superioare.

Etiologia infecțiilor respiratorii:

- Virală
 - virusul respirator sincițial;
 - virusuri gripale și paragripale;
 - adenovirusuri, rinovirusuri, enterovirusuri;
 - virusul Epstein – Barr;
- Bacteriană
 - Streptococcus betahemoliticus, pneumoniae, grup B;
 - Stafilococcus aureus;
 - Haemophilus influenzae;
 - Chlamydia pneumoniae;
 - Mycoplasma pneumoniae.

Etiologia virală a bolilor respiratorii este foarte frecventă.

Semnele și simptomele ce trebuie evaluate în cazul infecțiilor respiratorii acute:

- gradul febrei: moderată sau ridicată;
- starea generală a bolnavului: bună sau alterată;
- starea funcției vitale respiratorii: dispnee sau polipnee.

Dispneea expiratorie poate conduce la ipoteza unui astm bronșic suprainfectat sau unei bronșite astmatiforme cronice acutizate.

Dispneea inspiratorie poate semnala o laringotraheită obstructivă, care trebuie îndrumată către serviciul medical cel mai apropiat din teritoriu (medic de familie sau spital).

TABELUL 2.5

Bolile respiratorii de etiologie virală

Virusuri	Boli (exemple)
Rinovirusuri – peste 80 de tipuri	rinofaringite acute sau guturaiul
Adenovirusuri – peste 32 de tipuri	conjunctivită foliculară conjunctivită de piscină faringită acută pneumonie interstițială
Virusurile gripale și paragripale	gripa traheobronșita pneumonia virală bronșita capilară
Virusul sincițial respirator	bronșita capilară pneumonia interstițială
Enterovirusuri	rino-faringită herpangină

2.1.3.1. Rinofaringita acută (catarul sezonier, guturaiul, răceala)

Reprezintă infecția respiratorie superioară cea mai frecventă, în special la copilul mic.

Simptomatologia este predominant locală, iar evoluția este scurtă (câteva zile). Evoluția este mai severă la sugăr și copilul mic.

Semnele sunt: febră, rinoree, hiperemie faringiană. Se adaugă simptomele de: durere faringiană și durere la deglutiție.

Complicațiile: extinderea spre sinusuri, căile aeriene inferioare, urechea medie.

2.1.3.2. Anginele

Sunt infecții amigdaliene dureroase. Ele cuprind amigdalele, faringele și țesutul limfatic regional. Sunt mai frecvente la copil.

Atenție! anginele pot fi:

- primare, cu afectare directă, locală a amigdalelor;
- secundare, în cadrul unor boli generale, unele foarte grave (scarlatina, mononucleoza infecțioasă, leucemia).

Simptomatologia anginelor virale este mai moderată, comparativ cu anginele bacteriene.

Clasificarea clinică a anginelor (funcție de aspectul local), în corelație cu etiologia virotică sau microbiană:

- eritematoase (congestie locală), de etiologie predominant virotică sau streptococică;
- albe pultacee (depozite purulente albe), de etiologie streptococică (frecvent Streptococ betahemolitic);
- pseudomembranoase (false membrane și depozite), de etiologie predominant streptococică, stafilococică, pneumococică;
- ulceronecrotice și gangrenoase, provocate de germeni anaerobi.

TABELUL 2.6

Diagnostic diferențial între anginele virale și cele bacteriene

Angina virală	Angina bacteriană
Debut insidios	Debut brusc
Febră mică	Febră mare cu frison
Uscăciune faringiană	Disfagie
Adenopatie regională nedureroasă	Adenopatie regională dureroasă
Eritem mai discret	Eritem intens
Fără depozit	Depozit faringian
	Curbatură

Complicațiile anginelor, netratate corect și complet, pot fi:

- locale (mastoidite, otite, abces periamigdalian, abces retrofaringian);
- abcesele necesită intervenție de mică chirurgie (incizie și drenare);
- generale (endocardita, glomerulonefrita, RPA- reumatism poliartricular acut și chiar septicemia).

2.1.3.3. Laringitele acute

Atenție! Laringitele, din punct de vedere al obstrucției laringiene, se pot clasifica în:

- laringite simple;
- laringite sufocante (supraglotică, glotică obstructivă, subglotică).

Laringitele sufocante apar în special la copilul mic, reprezintă urgențe pediatrice și necesită internare de urgență în spital.

2.1.3.4. Traheobronșita acută

Este o stare inflamatorie a mucoasei traheobronșice, frecvent întâlnită, în special la sugăr și copilul mic.

Etiopatogenie:

- factori infecțioși (virusuri, microbi);
- factori fizico – chimici (aer rece, ceață, fum, praf, gaze și vapori iritanți, pulberi).

Debut: brusc sau după o infecție respiratorie superioară.

Evoluție favorabilă, în 7-10 zile.

Forme clinice de traheobronșită acută:

- forma comună;
- forme particulare: *bronșiolite*.

Atenție! Bronșiolita este foarte frecventă la sugăr și se manifestă ca traheobronșită obstructivă.

TABELUL 2.7

Manifestările clinice (simptome și semne) ale traheobronșitei acute

Manifestările clinice ale traheobronșitei acute
febră, frison jenă faringiană jenă retrosternală tuse uscată, urmată de tuse umedă expectorație mucopurulentă raluri ronflante și sibilante (ce indică prinderea bronhiilor) raluri subcrepitante (ce indică prinderea bronhiolilor) dureri musculare cefalee

2.1.4. Gripa

Unele dintre bolile infecțioase sunt contagioase. Astfel sunt: gripa, rujeola, rujeola, varicela, scarlatina, parotidita epidemică, hepatitele virale.

Gripa este o boală infecțioasă cu caracter puternic contagios, ce poate să apară sporadic sau în epidemii.

Etiologia este virală: virusuri gripale, din clasa myxovirusuri de tip A,B,C.

Răspândirea:

- la om exclusiv (tipurile B și C);
- la om și păsări (tipul A).

Incubația este scurtă (2 – 3 zile). Debutul este brusc.

Manifestările gripei sunt: locale și generale. Febra cedează după 4 – 5 zile.

TABELUL 2.8

Manifestările clinice ale gripei

Manifestările clinice ale gripei
febră, frisoane tuse, la început uscată răgușeală dureri faringiene coriză ochi injectați, dureri oculare facies congestivat limbă încărcată raluri bronșice diseminate cefalee anorexie astenie, adinamie mialgii bradicardie tendință de scădere a tensiunii arteriale

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu: celelalte viroze respiratorii, precum și cu guturaiul (răceala comună).

Guturaiul are caracter sporadic, iar simptomatologia este mult mai atenuată.

TABELUL 2.9

Diagnostic diferențial între guturai și gripă

Guturai	Gripă
debut mai lent stare generală acceptabilă domină simptomele rinofaringiene febră moderată sau normală cefalee moderată fără semne circulatorii fără semne nervoase complicații rare cazuri sporadice contagiozitate moderată	debut brusc stare generală alterată domină simptomele generale febră ridicată cu frisoane cefalee marcată bradicardie, tendință la hipotensiune și colaps simptome nervoase frecvente complicații frecvente epidemii masive contagiozitate mare

Complicațiile gripei netratate corect și la timp, sunt: respiratorii, ORL, nervoase, cardiovasculare.

TABELUL 2.10

Complicații ale gripei

Complicațiile gripei	
Respiratorii	laringită gripală, laringotraheită obstructivă, pneumonie gripală, pneumonie mixtă, pneumonie bacteriană
Nervoase	meningite, encefalite, mielite, nevrite
ORL	otite, sinuzite
Cardiovasculare	miocardită, decompensare cardiacă

2.2. FARMACOTERAPIA OTC, ÎN SINDROMUL FEBRIL

Febra reprezintă o reacție de apărare a organismului, dar febra ridicată este periculoasă și trebuie combătută de urgență, cu medicație antipiretică.

Febra trebuie tratată chiar înainte de finalizarea diagnosticului etiologic al sindromului febril.

Farmacistul trebuie să recomande bolnavului (cu aviz farmaceutic scris):

- medicație antipiretică, din categoria OTC;
- săruri pentru soluții de rehidratare, în cazurile de semne de deshidratare;
- medicație OTC, adresată simptomelor asociate febrei (rinoree, inflamația mucoaselor căilor respiratorii, tuse etc);

- internarea în spital sau prezentarea la medicul de familie, pentru consult și prescrierea medicației corespunzătoare (antibiotice sau chimioterapice, în caz de infecții microbiene și parazitare etc.).

2.2.1. Farmacoterapia antipiretică

Medicația antipiretică:

- paracetamol;
- acid acetilsalicilic.

Posologia (p.o. sau intrarectal):

- Paracetamol
 - la adult, 0,5g x 3/zi (max. 3g/zi);
 - la copii, de 10-15 ani, 0,375g x 3/zi;
 - de 7-10 ani, 0,250g x 3/zi;
 - de 3-7 ani, 0,250g x 2/zi;
 - de 1-3 ani, 0,125x3/zi;
 - de 6-12 luni, 0,06gx3/zi;
 - de 0-6 luni, 0,04g x 2/zi (intrarectal)

Atenție! Paracetamolul se eliberează pentru **maxim 5 zile**, ca medicație OTC (fără prescripție medicală).

- Acid acetilsalicilic (imediat după mese, preparatele comune și între mese, formele enterosolubile)
 - la adult, 0,5g x 4-6/zi;
 - la copii 0,065g/kg/zi, fracționat la 4-6 ore.

Atenție! Acidul acetilsalicilic este CI în automedicație continuă, mai mult de 10 zile la adult și 5 zile la copii; ca urmare se poate elibera pentru **maxim 10 zile și respectiv maxim 5 zile**, ca medicație OTC (fără prescripție medicală).

Personalizarea medicației antipiretice se face în contextul fiziologic, patologic și farmacoterapeutic al bolnavului.

Exemple:

- paracetamolul este CI, în cazurile de: insuficiență hepatică, precum și sensibilizare la sulfonamide sau procaină (inclusiv în preparatele dermocosmetice de tip Gerovital® sau Aslavit®), deoarece poate să se instaleze o cosensibilizare;
- acidul acetilsalicilic este CI, în cazurile de: viroze (gripă, varicelă etc.) la copii sub 4 ani (pentru a nu precipita un sindrom Reye); ulcer GD, astm bronșic, diateză hemoragică;
- formele efervescente de acid acetilsalicilic sunt CI în caz de HTA, ce necesită regim hiposodat.

Produsele antipiretice cu asocieri de substanțe antipiretice (acid acetilsalicilic + paracetamol) și cu alte substanțe active (OTC sau non-OTC) sunt avantajoase deoarece au efect antipiretic potențat și efecte adverse reduse, iar sfera de acțiune este extinsă și asupra altor simptome (tuse, rinoree).

Exemple: Calmogripin®, Coldrex®, Daleron Cold 3®, Humex răceală și gripă®, Solpadeine®.

Asocierile trebuie însă recomandate cu discernământ, raportat la posibilitățile CI ale substanțelor asociate, în contextul bolnavului.

Exemple:

- Calmogripin® nu este recomandat la copii sub 4 ani febrili (conține acid acetilsalicilic și prezintă risc de sindrom Reye);
- Daleron Cold 3® și Humex răceală și gripă® trebuie evitate la sportivi (conțin pseudoefedrină).

2.2.2. Farmacoterapia simptomelor asociate febrei

► **Inflamația mucoaselor** ce însoțește febra, în angine și traheobronșite, trebuie tratată cu:

- antiseptice și antiinflamatoare locale (de ex.: benzanidină), în soluții pentru gargară sau spray;
- antiinflamatoare generale (ibuprofen la doză mică de 200 mg/compr. = produs OTC).

► **Rinoreea** ce însoțește febra, în rinofaringită sau caracterizează un simplu guturai, trebuie tratată cu decongestionante nazale:

- vasoconstrictoare locale (efedrina, nafazolina, oximetazolina, tetrizolina, tramazolina, xilometazolina), în soluții nazale pentru instilații sau aerosoli nazali;
- vasoconstrictoare generale (pseudoefedrina), în produse pentru administrare p.o.

► **Tusea** ce însoțește febra, în unele dintre infecțiile respiratorii, trebuie tratată în funcție de tip:

- **Tusea seacă, iritativă**, cu antitusive:
 - centrale (codeina, dextrometorfan, butamirat, clobutinol, oxeladina);
 - periferice (levodropropizina, prenoxidiazina, fitoterapice cu mucilagii);
- **Tusea umedă, productivă**, cu expectorante:
 - secretostimulante (guaifenesina);
 - mucolitice (acetilcisteina, ambroxol, bromhexin, carbocisteina).

3. TUSEA

Tusea este un simptom caracteristic aparatului respirator, foarte frecvent întâlnit în bolile aparatului respirator, dar putând să aibă și origine extrarrespiratorie (cardiacă, esofagiană, psihogenă).

Tusea reprezintă un act reflex de apărare, dar dacă este intensă și prelungită, poate avea consecințe negative asupra organismului (aparat respirator, cardiac etc.).

Tusea reprezintă un simptom pentru care bolnavul se prezintă mai întâi la farmacie. În consecință, farmacistul este cel ce trebuie să se implice în consultația minimală și recomandarea personalizată a medicației OTC, precum și în orientarea bolnavului către medic, atunci când ipoteza de diagnostic o impune.

Cauzele tusei trebuie diagnosticate corect și tratate corespunzător.

3.1. CONSULTAȚIA MINIMALĂ

3.1.1. Aspecte generale

Tusea se manifestă ca simptom în boli ale aparatului respirator, dar și în boli extrarrespiratorii ale organelor ce prezintă receptori tusigeni (tusea cardiacă, tusea esofagiană, tusea psihogenă).

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) este o boală inflamatorie cronică a căilor respiratorii, frecventă, ce afectează persoanele adulte cu începere de la vârste de peste 20 de ani. În general, pacienții se prezintă la medic atunci când boala este severă. Statisticile arată că BPOC reprezintă a patra cauză de mortalitate, situându-se după bolile coronariene, cardio-vasculare și infecțiile respiratorii acute.

TABELUL 3.1

Boli în care poate să apară tusea și particularitățile tusei

Boala	Particularitățile tusei
Laringite	disfonică, aspră, dureroasă
Faringite	uscată și persistentă (în faringita acută); tuse cu secreții de origine nazală ce se scurg la nivelul faringelui în poziția culcat (în rinofaringita cronică)
Traheite	sonoră, aspră, cu dureri retrosternale, la început uscată, apoi umedă
Bronșite	la început uscată, apoi umedă, uneori dispeizantă, șuierătoare
Astmul bronșic	șuierătoare, la început seacă, apoi productivă, însoțită de dispnee intensă
Bronșiectazia	productivă, predominant dimineața
Bronhopatia cronică obstructivă	tuse productivă, dispnee, cianoză
Pneumonia	la început uscată, apoi umedă, stare generală mai alterată
Pleurezia	iritativă, uscată, intensificată la schimbările poziției corpului
Cancerul bronhopulmonar	uscată, iritativă, cu caracter cronic
Boli cardiace	tusea "cardiacă" este produsă de staza circulatorie, apare mai ales noaptea și la efort
Boala de reflux gastroesofagian	iritativă, apare de obicei după masă
Tulburări psihogene	tuse uscată, manifestată la adolescenți cu instabilitate psihoafectivă (tuse psihogenă sau ticul tusei)

Particularitățile semiologice ale tusei sunt importante pentru diagnosticul diferențial:

- formă (tuse uscată sau umedă; tuse acută sau cronică);
- caracter: sonoritate (sonoră, voalată), forță (suportabilă, de nestăpânit);

- frecvență (ocazională, repetată, în accese);
- orar (matinală, vesperală, nocturnă);
- circumstanțe declanșatoare (inspirarea aerului rece, schimbarea poziției etc.);
- semne și simptome asociate (febră, rinoree, inflamația mucoaselor respiratorii, durere la deglutiție, dispnee etc.).

TABELUL 3.2

Forme de tuse și bolile corespunzătoare

Forme de tuse	Bolile corespunzătoare
Uscată	Bronșite, traheite și pneumonii (fază de debut), pleurezie, tuberculoză (faza incipientă), cancer bronhopulmonar, boli cardiace
Umedă	Bronșite și traheite (faza de coacțiune), bronhopatie cronică obstructivă, bronșiectazie
Sonoră	Laringite, traheite
Voalată	Laringite
Acută	Traheite, bronșite acute, pneumonie
Cronică	Bronșită cronică, bronhopatie cronică obstructivă, boli cardiace, cancerul bronhopulmonar
Matinală	Bronhopatie cronică obstructivă, bronșiectazie
Nocturnă	Bolile cardiace

Simptomele asociate tusei (febră, rinoree, inflamația mucoaselor respiratorii, durere la deglutiție, dispnee) sunt importante pentru diagnosticul diferențial.

Tusea poate fi un simptom asociat febrei, în bolile infecțioase ale aparatului respirator (faringite, laringite, bronșite, pneumonii etc), dintre care unele foarte grave necesitând internare obligatorie în spital (de ex.: pneumoniile acute bacteriene).

În consecință, farmacistul trebuie să realizeze un diagnostic diferențial minimal, pentru a putea lua decizia corectă privind recomandarea internării în spital, în cazul în care ipoteza de boală o impune.

▶ **Tusea uscată (seacă) neproductivă, inutilă** este forma de tuse fără secreții sau cu secreție redusă, vâscoasă și aderentă. Este caracteristică infecțiilor respiratorii în faza acută de debut. Devine obositoare și dăunătoare atunci când este de intensitate mare, dureroasă, repetată, în accese, de nestăpânit, deoarece poate antrena complicații (hemoptizic, solicitarea aparatului cardiovascular). În această situație, tusea seacă trebuie combătută cu medicație antitusivă.

▶ **Tusea umedă productivă** este forma de tuse cu secreție vâscoasă și aderentă, care se acumulează în arborele respirator și stimulează zonele reflexogene tusigene. Este caracteristică infecțiilor respiratorii în faza de coacțiune și stărilor cronice. Tusea productivă este utilă, și trebuie stimulată cu medicație expectorantă, care fluidifică secrețiile vâscoase, facilitând expectorația. Când devine supărătoare, trebuie diminuată, dar nu suprimate.

3.1.2. Etapele culegerii informațiilor de către farmacist și asistenței farmaceutice, în tuse

Sunt următoarele:

- anamneza specifică tusei, pentru evidențierea particularităților semiologice ale tusei (formă, caracter, frecvență, orar, circumstanțe declanșatoare) și simptomelor asociate (dureri la deglutiție, dispnee);
- observarea unor semne asociate tusei (febră, rinoree, inflamația mucoasei faringiene);
- diagnosticul diferențial al formei de tuse, din punctul de vedere al prezenței secrețiilor (tuse uscată sau tuse umedă);
- ipoteza de diagnostic etiopatogenic, pe baza analizei și sintezei informațiilor;
- decizia privind recomandarea internării în spital, în cazul ipotezei unei boli grave (de ex.: pneumonie acută bacteriană) sau prezentării la medic pentru consult și pentru prescrierea medicației non-OTC necesare cazului;
- recomandarea unei medicații OTC, personalizată pentru tipul de tuse (tuse uscată sau umedă) și pentru contextul pacientului;
- recomandarea medicației OTC, adecvate simptomelor asociate.

3.2. FARMACOTERAPIA OTC, ÎN TUSE

Tratamentul tusei cuprinde:

- tratament cauzal;
- tratamentul simptomatic al tusei, cu antitusive sau expectorante, diferențiat respectiv pentru tusea uscată și umedă;
- măsuri curative și profilactice, nemedicamentoase;
- tratamentul simptomelor asociate tusei (febră, rinoree, inflamația mucoaselor respiratorii, dureri la deglutiție, dispnee etc).

Farmacitul poate să recomande bolnavului produse OTC, pentru:

- tratamentul simptomatic al tusei (antitusive sau expectorante);
- tratamentul unor simptome asociate (de ex.: febră, rinoree, inflamația mucoasei faringiene cu dureri în deglutiție) (vezi la sindromul febril).

Farmacitul mai poate interveni cu sfaturi privind măsurile nemedicamentoase ce pot fi aplicate în scop curativ și profilactic:

- evitarea inhalării aerului rece;
- evitarea alcoolului și fumului de țigară (deoarece sunt ciliotoxice și diminuează clearance-ul traheobronșic); renunțarea la fumat, în caz de BPOC;
- ceaiuri calde din produse vegetale cu mucilagii ca florile de tei, suc de rădăcină neagră antrenat descendent cu miere de albine etc.

Farmacitul nu trebuie să intervină în tratamentul etiopatogenic al tusei (antibioterapie sau chimioterapie antimicrobiană, antidișpneice etc) și trebuie să recomande prezentarea la medic sau chiar internarea, atunci când ipoteza de diagnostic o impune (de ex.: pneumonii, BPOC, astm bronșic etc).

Tusea trebuie tratată simptomatic, în funcție de tip: tuse uscată sau tuse umedă.

► **Tusea uscată, neproductivă, iritativă și dăunătoare** trebuie combătută cu antitusive:

- Centrale (inhibitoare centrului tusei)
 - opioide naturale (codeina) și sintetice (dextrometorfan);
 - neopioide (butamirat, clobutinol, oxeladina);
- Periferice (diminuează sensibilitatea receptorilor periferici): levodropropizina, prenoxidiazina, fitoterapice cu mucilagii.

Indicațiile:

- curent, antitusivele centrale;
- în tusea declanșată de iritarea receptorilor periferici, antitusive periferice.

Posologie p.o.:

- **Codeina:** adult, 15–30 mg repetat la 4–6 h; copii peste 5 ani 0,2–0,3 mg/kg, la 6–8 h;
- **Dextrometorfan:** adult, 60–120 mg/zi în 4–6 prize; copii 2–12 ani, 15–60 mg/zi, în 4–6 prize;
- **Butamirat:** adult, 20–25 mg repetat de 4 ori/zi; copii sub 12 ani, 5–15 mg repetat de 3 ori/zi;
- **Oxeladina:** adult, 30–50 mg/zi; copii până la 15 ani 10–30 mg/zi (10 mg/10 kg/zi).

Atenție! Codeina și dextrometorfan nu sunt DCI-OTC și în consecință nu există singure în produse OTC antitusive. Ele se găsesc în produse OTC, numai în asociere cu alte substanțe medicamentoase (paracetamol, ibuprofen, pseudofedrină, clorfeniramin), produsele fiind indicate în sindroame febrile și inflamatorii ale căilor respiratorii, asociate cu tuse.

► **Tusea umedă, productivă**, trebuie facilitată cu expectorante:

- Secretostimulante (guaifenesina, gaicolsulfonat de sodiu, benzoat de sodiu, ioduri, săruri de amoniu, specii vegetale pectorale cu saponine);
- Bronhoscretolitice (acetilcisteina, carbocisteina, erdostein, bronhexin, ambroxol, dornaza alfa).

Posologie:

- **Guaifenesina:** p.o. adult, 100–200 mg de 4–6 ori/zi; copii (peste 5 ani), 5–25 mg de 3 ori/zi.
- **Acetilcisteina:**
 - Per os, adult, 200 mg de 2–3 ori/zi (max. 600 mg/zi în tratamentul scurt de max. 7 zile și max. 400 mg/zi pe durată lungă de max. 6 luni); copii până la 14 ani, 50–200 mg de 2–3 ori/zi;
 - Inhalator, aerosoli, 200–300 mg de 1–4 ori/zi, timp de 5–10 zile;
 - Instilații (intratraheal, endobronșic) 150–300 mg o dată, repetat de 1–4 ori/zi;
 - Inj., i.m. profund sau i.v. lent, adult, 300 mg o dată, repetat de 1–2 ori/zi; copii mici 150 mg o dată;
- **Carbocisteina:** adult, 750 mg de 3 ori/zi; copii, în funcție de vârstă, max. 100 mg de 2–5 ori/zi;
- **Bronhexin:** p.o.: adult, 8–16 mg de 3 ori/zi; copii până la 14 ani, 1–8 mg de 3 ori/zi;
- **Ambroxol:** p.o.: adult, 90 mg/zi în 3 prize; copii, 15–45 mg/zi în 3 prize.

► **Personalizarea** medicației antitusive și expectorante se face în contextul fiziologic, patologic și farmacoterapeutic al bolnavului.

Exemple:

- codeina se prescrie cu prudență la copii sub 5 ani, deoarece poate induce convulsii (consecință a epurării hepatice deficitare);
- clobutinol este *CI* în primele 3 luni de sarcină (*efect teratogen evidențiat la animale de laborator*) și trebuie administrat cu prudență în timpul activităților ce necesită atenție sporită, cum este conducerea auto.

► **Contraindicații și precauții:**

- Codeina, având efect deprimant asupra centrului respirator bulbar (de cea 3 ori mai slab decât morfina), trebuie administrată cu prudență în caz de insuficiență respiratorie, emfizem pulmonar, astm bronșic;
- Expectorantele secretostimulante (guaifenesina, gáiacolsulfonat de potasiu, benzoat de sodiu, ioduri, săruri de amoniu, specii vegetale pectorale cu saponine), fiind iritante gastrice puternice, sunt *CI* în: ulcer gastro-duodenal, gastrite, epigastralgie, stare de greață și vomă;
- Expectorantele bronhosecretolitice (acetilcisteina, carbocisteina, erdostein, bromhexin, ambroxol, domaza alfa), fiind iritante gastrice moderate, trebuie administrate cu prudență în caz de ulcer gastro-duodenal, gastrite, epigastralgie, stare de greață și vomă;
- Guaifenesina, având efect miorelaxant, este *CI* în miastenie, copii sub 5 ani;

4. OCHIUL ROȘU ȘI DUREROS

Roșeața (ochiul roșu) și durerea oculară sunt cele mai frecvent întâlnite dintre semnele și simptomele oculare. Ele apar în foarte multe boli oftalmologice, unele dintre acestea având o frecvență mare în populație (de *ex.*: conjunctivite), iar altele putând fi foarte grave (de *ex.*: glaucomul, iridociclita).

TABELUL 4.1
Principalele semne și simptome oculare întâlnite în practica medicală

Semn	Boli posibile
Congestie oculară	Conjunctivite, blefarite, keratite, dacriocistite, pterigion, uveite anterioare, eroziuni corneene, sclerite, glaucom
Fotofobie	Conjunctivite, blefarite, migrenă, meningită, nevralgie de trigemen, nevrăză optică
Senzație de arsură	Blefarite, conjunctivite, keratite, pterigion, episclerite
Senzație de prurit	Conjunctivite, blefarite, ochi uscat, stări alergice, lentile de contact
Senzație de corp străin	Ochi uscat, blefarite, conjunctivite, keratite, corpi străini conjunctivali, lentile de contact
Secreții muco-purulente	Conjunctivite, dacriocistite

TABELUL 4.1 (continuare)

Semn	Boli posibile
Edem palpebral	Blefarite, conjunctivite, celulite, ectropion, erizipel, insuficiență renală, insuficiență cardiacă, hipotiroidie
Eritem pericorneal	Uveita anterioară
Lăcrimare	Uveită anterioară, ectropion, ulcer corneean, corpi străini, obstacol canal lacrimo-nazal
Scăderea vederii	Cataractă, glaucom, degenerescență maculară, retinopatie diabetică, nevrăză optică, dezlipire de retină
Halouri colorate	Glaucom
Midriază	Glaucom
Mioză	Uveita anterioară
Vedere dublă	Paralizii nervilor oculomotori, tumori cerebrale, tromboză de sinus venos, insuficiență vertebro-bazilară
Proză palpebrală	Sindrom Horner, paralizii nervului III, miastenia gravis, migrena oftalmoplegică
Hemoragie oculară	Hemoragie subconjunctivală, leziuni oculare

4.1. CONSULTAȚIA MINIMALĂ

4.1.1. Aspecte generale

► **Roșeața (ochiul roșu)** poate să fie produsă de următoarele procese:

- congestie;
 - hiperemie;
 - hemoragie conjunctivală.
- Localizarea și intensitatea congestiei diferă în funcție de afecțiune.

TABELUL 4.2

Particularitățile ochiului roșu și bolile corespunzătoare

Criterii	Particularități	Boli (exemple)
Intensitatea Congestiei	- minimă - moderată - intensă	- Blefarite, ochiul uscat, pterigon; - Conjunctivite, inflamații alergice, keratite, dacriocistite; - Eroziuni corneene, uveite anterioare, sclerite, glaucom;
Localizarea congestiei	- bilateral, pe întreg globul ocular - pe anumite porțiuni ale globului ocular - pe marginile libere ale pleoapelor	- Conjunctivite - Hemoragia subconjunctivală - Blefarite

Localizarea bilaterală sau unilaterală a congestiei este semnificativă pentru diagnosticul diferențial al unor afecțiuni oculare:

- localizarea bilaterală este caracteristică pentru conjunctivite și blefarite;
- localizarea unilaterală, însoțită de dureri și glob ocular dur, indică o criză de glaucom.

Semnele și simptomele ce pot însoți ochiul roșu sunt:

- oculare (fotofobie, lăcrimare, secreții purulente, edem palpebral, eritem pericornean, midriază, tulburări de vedere);
- generale (de ex.: cefalee, grețuri, vărsături, în caz de glaucom).

Ochiul roșu poate fi însoțit sau nu, de dureri oculare, perforbitale sau craniene.

TABELUL 4.3

Asocierea ochiului roșu cu durerea

Boli cu asocierea ochi roșu + durere (exemple)	Boli cu ochi roșu ± durere (exemple)
Criza de glaucom	Blefarite
Iridociclita	Conjunctivite
Irita acută	Dacriocistite
Keratite bacteriene	Episclerite
Keratite virale	Hemoragie subconjunctivală
Sclerita	

În majoritatea cazurilor, ochiul roșu este însoțit de dureri oculare.

► **Durerea oculară** poate să fie provocată de următoarele procese:

- inflamatie;
- infecție;
- nevralgie;
- creștere a presiunii intraoculare;
- tulburări de refracție și de acomodare;
- ochiul uscat;
- traumatism.

Durerea oculară poate avea și etiopatogenie extraoculară; de ex: migrenă, sinuzite.

Caracterul durerii oculare diferă în funcție de afecțiune:

- jenă, în conjunctivite;
- arsură, în keratite;
- tensiune oculară, în glaucom;
- dureri intense ale globilor oculari, în glaucom, irite, iridociclite, keratite, sclerite.

► **Diagnostic diferențial** trebuie instituit între cele mai frecvente boli în care poate să apară asocierea ochiului roșu cu durerea și anume: conjunctivite, iridociclite, keratite, glaucom.

TABELUL 4.4

Diagnostic diferențial între conjunctivite, keratite, iridociclite și glaucom

Criterii	Conjunctivite	Keratite	Iridociclite	Glaucom
Durere	- +	- ++	++	++++
Congestie	++	++	++	++
Fotofobie	++	+++	+	++
Secreție	+++	- +	- +	- +
Lăcrimare	+	++	+	++
Corneea	clară	modificări	modificări	Edem
Pupila	normală	normală	mioză	Midriază
Presiunea intraoculară	normală	normală	variabilă	Crescută
Acuitatea vizuală	normală	scăzută	scăzută	Scăzută

4.1.2. Etapele culegerii informațiilor de către farmacist și asistenței farmaceutice, în cazurile de ochi roșu dureros

Sunt următoarele:

- anamneza specifică pentru a identifica particularitățile cazului, privind roșeața ochilor și durerea posibilă însoțitoare (debut, circumstanțele apariției, caracterul și intensitatea durerii);
- observarea ochilor, pentru a stabili particularitățile cazului, privind roșeața (fiziopatogenia congestivă sau hemoragică, intensitatea și localizarea congestiei);
- observarea unor eventuale semne asociate (fotofobie, lăcrimare, secreții mucopurulente, tulburări de vedere etc);
- observarea pleoapelor și a diametrului pupilei corelat cu intensitatea luminii din spațiul de consultație; controlul reflexelor pupilare;
- palparea globilor oculari închiși, pentru a verifica starea tensiunii intraoculare (globul ocular ușor depresibil indică o stare de normalitate, iar globul ocular dur și greu depresibil indică un glaucom);
- ipoteza de diagnostic diferențial al unei conjunctivite sau blefarite de alte afecțiuni ce impun consultația oftalmologică de specialitate (glaucom, iridociclite, keratite);
- ipoteza de diagnostic diferențial al diferitelor forme etiopatogenice și clinice de conjunctivită (infecțioase, alergice etc);
- decizia privind recomandarea consultării medicului oftalmolog, în ipoteza de diagnostic al unei afecțiuni grave;
- *recomandarea unui colir OTC decongestiv*, în cazul ipotezei unei conjunctivite.

Semne de gravitate a afecțiunii sunt: tensiunea intraoculară mare, diminuarea acuității vizuale, diminuarea reflexelor pupilare. Prezența acestor semne impun circumspecție în recomandarea de către farmacist a unui colir OTC decongestiv (cu vasocostrictoare adrenomimetice), pentru tratamentul de primă intenție al congestiei conjunctivale și necesită îndrumarea bolnavului la medicul oftalmolog.

4.1.3. Conjunctivite acute

Conjunctivitele sunt cele mai frecvente afecțiuni oculare, atât la adulți, cât mai ales la copii. Uneori pot avea caracter epidemic.

Clasificarea conjunctivitelor funcție de:

- Etiologie:
 - infecțioase (bacteriene, virale, micotice, parazitare);
 - alergice (la alergene ca: polenul florilor, praf de casă, fulgi de păsări, părul animalelor de casă sau de laborator, substanțe de laborator sau industriale, cosmetice);
 - iritative (agenți fizici: frig, vânt sau agenți chimici: fum, săpun, rimel);
 - procese degenerative ale conjunctivei;
- Formă clinică particulară:
 - catarale;
 - foliculare;
 - pseudomembranoasă (false membrane);
 - purulente;
- Stadiu:
 - acute;
 - subacute, cronice;
 - recidivante.

Diagnostic diferențial trebuie făcut între diferitele forme clinice de conjunctivită.

TABELUL 4.5

Etiopatogenia și manifestările clinice ale formelor clinice de conjunctivită

Forme clinice	Etiopatogenie și manifestări clinice
Conjunctivita catarală	Determinată de infecții bacteriene sau virotice; senzație de usturime, de înțepături oculare sau de corp străin, fotofobie, congestie conjunctivală, edem al pleoapei, secreție apoasă, mucoasă sau mucopurulentă, evoluția de 1-2 săptămâni
Conjunctivita purulentă cu incluzii a nou-născutului	Determinată de Chlamydia oculogenitalae, foarte frecventă la noi-născuți, debut după 10-12 zile; congestie conjunctivală, edem palpebral, blefarospasm, secreție purulentă, evoluție prelungită, tratată se vindecă fără sechele
Conjunctivita purulentă gonococică a nou-născutului	Determinată de gonococ, înfăptuirea la naștere sau după naștere, debut după 2-4 zile; stadiul de infiltrație, leucocite, gonococi, congestie conjunctivală, secreție la început seroasă apoi sero-sanguinolentă, stadiul de pioree, de 2-3 săptămâni, secreție purulentă galben-verzuie, complicații corneene, ulcer cornean
Conjunctivita foliculară de piscină	Determinată de Chlamydia oculogenitalae, apare mai ales la tineri și copii, care fac baie în bazine comune, incubată de 8-10 zile; fotofobie, congestie conjunctivală cu șiraguri de foliculi pe conjunctivita tarsală și în fundul de sac conjunctival, adenopatie preauriculară

TABELUL 4.5

Forme clinice	Etiopatogenie și manifestări clinice
Conjunctivitele alergice	Determinată de o reacție alergică, de tip imediat, la polen, la fulgi, la păr, praf de casă și cosmetice; senzație de corp străin, de prurit, fotofobie, lăcrimare, congestie conjunctivală
Conjunctivita de primăvară	Posibil alergică, apariție sezonieră, mai ales la tineri; senzație de jenă oculară, de prurit, fotofobie, congestie conjunctivală, hipertrofie papilară, formațiuni vegetante
Conjunctivita alergică flictenulară	Determinată de o reacție de hipersensibilizare întârziată la microbi, cum ar fi bacilul Koch, Streptococul, Stafilococul și Chlamydia; senzație de jenă oculară, fotofobie, lăcrimare, congestie conjunctivală, în triunghi cu vârful spre corneea, flicte care înconjoară corneea
Conjunctivitele iritative	Determinate de factori fizici sau chimici, fum, vânt, gaze iritante, deodorante, rimel sau săpun; senzație de iritație, de jenă oculară, de arsură, lăcrimare, congestie conjunctivală, secreție seroasă sau chiar mucopurulentă

Severitatea formelor clinice este dependentă de virulența agentului patogen și de reactivitatea organismului.

În cazurile cu ipoteză de diagnostic de conjunctivită infecțioasă, farmacistul trebuie să recomande pacientului, consultația oftalmologică, pentru prescrierea medicamentului oftalmic antiinfecțios adecvat.

Atenție! Conjunctivita purulentă gonococică a nou-născutului, netratată corect și la timp, poate provoca leziuni corneene.

4.2. FARMACOTERAPIA OTC, ÎN OCHIUL ROȘU ȘI DUREROS

Farmacoterapia în caz de ochi roșu și dureros este particularizată în funcție de etiopatogenia bolii.

► **Farmacoterapia în conjunctivitele alergice** cuprinde soluții oftalmice (colire) cu:

- antialergice antihistaminice H1;
- antialergice inhibitoare ale degranulării mastocitelor;
- antialergice- antiinflamatoare corticosteroizi;
- decongestive vasoconstrictoare;
- asocieri de antialergice antihistaminice și decongestive vasoconstrictoare.

Farmacistul poate recomanda și elibera colire OTC cu decongestive vasoconstrictoare adrenomimetice:

- singure: nafazolina (Nafa-Gal[®], Naphcon[®], Proculin[®]), tetrazolina (Deneil[®]);
- în asociere cu antialergice antihistaminice: nafazolină + feniramină (Naphcon-A[®]); nafazolină + clorfeniramină (Nostamine[®]); tetrazolină + clorfeniramină (Ischemol-A[®]), tetrazolină + antazolin (Spersalerg[®]).

În rinocconjunctivite alergice cu prurit ocular, pot fi recomandate și antialergice antihistaminice p.o., în produse OTC.

- cetirizin (Alerid[®], Cetrine[®], Letizen[®], Zodac[®], Zyrtec[®]);
- loratadin (Claritine[®], Erolin[®], Flonidan[®], Lorastamin[®], Loratadin[®], Loratin[®], Loretra[®], Symphoral[®]).

Farmacistsul trebuie să recomande și *măsuri nemedicamentoase, curative și profilactice*, ca:

- evitarea contactului cu alergenul, când acesta este cunoscut;
- evitarea plimbărilor în natură, în timpul sezonului florilor și protecție cu ochelari, în cazul conjunctivitei sezoniere de primăvară.

► Farmacoterapia în conjunctivitele bacteriene cuprinde:

- colire sau unguente oftalmice, cu antibiotice sau chimioterapice antibacteriene;
- colire sau unguente oftalmice, cu asocieri de antibiotice sau chimioterapice antibacteriene și antiinflamatoare (AIS);
- colire cu decongestive vasoconstrictoare.

Farmacistsul poate recomanda și elibera colire OTC cu decongestive vasoconstrictoare adenomimetice:

- singure: nafazolina (Nafa-Gal[®], Naphcon[®], Proculin[®]), tetrizolina (Demetil[®]);
- în asocieri cu antiseptice: tetrizolină + clorură de benzalconiu (Visine[®]).

În cazurile cu ipoteză de diagnostic de conjunctivită infecțioasă, farmacistsul trebuie să recomande pacientului, consultația oftalmologică, pentru prescrierea medicamentelor antiinfecțioase, pentru uz:

- topic, oftalmic, adecvat forme clinice particulare (antibacteriene: gentamicină, kanamicină, neomicină, tobramicină, cloramfenicol, ciprofloxacina; antivirale: aciclovir, idoxuridină);
- topic, vaginal (de *ex.*: în tratamentul profilactic al mamei, în caz de conjunctivită purulentă gonococică a nou-născutului);
- general, p.o. (de *ex.*: eritromicină sau doxiciclină, în conjunctivita foliculară de piscină cu Chlamidia oculogenitală);
- general, injectabil (de *ex.*: cu cefalosporine, în conjunctivita purulentă gonococică a adultului).

► În cazurile cu **semne de gravitate prezente** (tensiunea intraoculară mare, diminuarea acuității vizuale, diminuarea reflexelor pupilare), farmacistsul nu trebuie să intervină cu medicație OTC de primă intenție. În aceste cazuri, farmacistsul trebuie să îndrume bolnavul la medicul oftalmolog. În situația unei *crize de glaucom*, ce reprezintă o urgență oftalmologică deoarece netratată rapid poate provoca orbirea, farmacistsul trebuie să explice clar bolnavului importanța prezentării de urgență la oftalmolog.

5. CEFALEEA

Cefalea este un simptom foarte frecvent, situat pe primul loc raportat la frecvență, în ierarchia tipurilor de durere. Statistic, 10-15% din populație suferă cronic de cefalee și peste 90% suferă de cel puțin un episod de cefalee pe an.

Cefaleea reprezintă un simptom pentru care majoritatea bolnavilor nu se prezintă la medic, tratându-l cu neatenție dacă este suportabil și cu automedicație neconsiliată dacă este intens. În consecință, farmacistsul este acela care trebuie să se implice în ghidarea științifică a automedicației pacientului și în orientarea acestuia spre medic, atunci când ipoteza de diagnostic o impune.

Cauzele cefaleii trebuie diagnosticate corect și tratate corespunzător.

5.1. CONSULTAȚIA MINIMALĂ

5.1.1. Aspecte generale

Cefaleea este un simptom ce apare în numeroase boli, unele deosebit de grave (de *ex.*: accident vascular cerebral, hematom subdural, tromboză cerebrală, tumori cerebrale, meningită). De aceea este esențial de a stabili dacă cefaleea este primară sau secundară altor boli. Cefaleea poate fi un simptom de debut al HTA.

Clasificarea cefaleelor poate fi abordată din punct de vedere: fiziopatologic, etiologic și clinic.

Clasificarea cefaleilor și bolile corespunzătoare sunt prezentate în tabelele următoare.

TABELUL 5.1

Clasificarea etiologică a cefaleilor și bolile corespunzătoare

Tipul	Boli (exemple)
Cefalei primare 90%	Cefaleea de tensiune 80-85% Migrena 10-14% Cefaleea în ciurcine 1%
Cefalei secundare 10%	<i>Boli nervoase:</i> meningite, encefalite, abcese cerebrale, tumori cerebrale, hematoame, anevrisme, tromboflebita sinusului venos, hipertensiune intracraniană, traumatisme cerebrale <i>Boli ale organelor învecinate:</i> glaucom, tulburări de vedere, otite, sinuzite, adenoidite, spondiloză cervicală, boala Paget a craniului, sindromul Morgagni, boli cardiovasculare: hipertensiunea arterială, insuficiență cardiacă <i>Boli renale:</i> glomerulonefrită acută, insuficiență renală, <i>Boli digestive:</i> dischinezia biliară, sindromul dispeptic, constipația <i>Boli endocrine:</i> tumori hipofizare, feocromocitom, menstruație, dismenoree, menopauză <i>Boli psihice:</i> nevroză, epilepsie, psihoze intoxicații: oxid de carbon, alcool, tutun <i>Cefalee medicamentoasă:</i> nitroglicerina, nifedipin etc.

Cauzele frecvente ale cefaleii, funcție de sex:

- Bărbați: consum de alcool, hipertensiune arterială;

- Femei: cauze endocrine (ciclul menstrual, dismenoree, sindrom premenstrual, hipo- sau hiperfolliculinemic, menopauză), nevroze, stare depresivă;
- Copii: tulburări de vedere, otite, paraziți intestinali, suprasolicitare școlară;
- Vârstnici: hipertensiune arterială, tulburări de circulație cerebrală, ateroscleroză cerebrală, spondiloză cervicală, insuficiență renală.

TABELUL 5.2

Clasificarea clinică a cefalelor și bolile corespunzătoare

Tipul	Boli (exemple)
Cefalee acută difuză	Meningite, encefalite, boli infecțioase, intoxicații acute, criză hipertensivă, glaucomul acut, tromboze vasculare, hemoragie subarahnoidiană, hematomul subdural, embolii cerebrale, traumatisme cerebrale
Cefalee acută localizată	Boli oculare, sinuzite, otite, nevralgii occipitale, traumatisme cerebrale
Cefalee recurentă	Migrena, arterita temporală, cefalea histaminică
Cefalee cronică progresivă	Tumori cerebrale, abcese cerebrale, hematoame subdurale, hidrocefalie
Cefalee cronică neprogresivă	Cefalee de tensiune, hipertensiunea arterială, spondiloză cervicală, tulburări de vedere, sinuzite

Particularitățile cefaleii (debut, condiții de apariție, localizare, caracterul, orarul, durata) pot fi indicate pentru diagnosticul de boală.

TABELUL 5.3

Particularitățile cefaleii și bolile corespunzătoare

Debut	Particularități	Boli (exemple)
	Brusc	Hemoragie subarahnoidiană Traumatisme cerebrale
Condiții de apariție	Acut	Meningita Crize de hipertensiune
	Progresiv	Tumori cerebrale Hipertensiune intracraniană
	Suprasolicități neuropsihice	Cefalee de tensiune
	După unele alimente	Cefalee psihogenă
	Variații de temperatură	Migrenă Migrenă Spondiloză cervicală

TABELUL 5.3 (continuare)

Localizare	Difuză	Hipertensiune intracraniană
	Hemicranie	Migrenă
	Frontală	Sinuzite
	Temporală	Tulburări de vedere Arterită temporală
	Occipitală	Spondiloză cervicală Otomastoidită
Caracterul durerii	Superficială	Cefalee extracraniană
	Profundă	Hipertensiune intracraniană
	Surdă	Cefalee de tensiune
	Intensă	Arterita temporală
	Pulsatilă	Migrenă
Orarul durerii	Matinală	Hipertensiune arterială
		Hipertensiune intracraniană
	Vesperală	Cefalee de tensiune
	Nocturnă	Cefalee histaminică
Durata durerii	Crize scurte	Cefalee în ciorchine
	Crize medii	Migrenă
	Continuă	Tumori cerebrale Cefalee psihogenă

Simptomele și semnele asociate cefaleii reprezintă informații importante pentru diagnosticul de boală.

Febra asociată cefaleii semnifică boli infecțioase.

Durerile oculare asociate cefaleii indică glaucom.

TABELUL 5.4

Semne și simptome asociate cefaleii (ordinea descrescândă a frecvenței) și bolile corespunzătoare

Semne și simptome	Boli (exemple)
Greturi	Migrenă
Vărsături	Migrenă Tumori cerebrale
Fotofobie	Migrenă
Tulburări de vedere	Migrenă Tumori cerebrale Insuficiență vertebro-bazilară Sindrom Barre-Lieou
Creșterea tensiunii arteriale	Hipertensiune arterială Encefalopatie hipertensivă
Amețeli	Migrenă Insuficiență vertebro-bazilară Tumori cerebrale

TABELUL 5.4 (continuare)

Semne și simptome	Boli (exemple)
Febră	Boli infecțioase Gripă, meningită, encefalită Tromboflebita sinusului venos Accidente vasculare cerebrale
Redoarea cefei	Meningită
Dureri oculare	Glaucom
Convulsii	Epilepsie, tumori cerebrale
Pareze	Accidente vasculare cerebrale
Contuzii craniene	Cefalee posttraumatică

5.1.2. Etapele culegerii informațiilor de către farmacist și asistenței farmaceutice, în cefalee

Sunt următoarele:

- anamneza specifică pentru cefalee (tabelul 5.5);
- observarea sau/și măsurarea unor semne asociate (TA crescută, febră etc) (tabelul 5.4);
- diagnosticul diferențial al cefaleii primare, de cefalee secundară care are un prognostic mai rezervat (tabelul 5.1);
- diagnosticul diferențial al subtipurilor de cefalee primară sau de cefalee secundară (tabelul 5.6);
- ipoteza de diagnostic etiologic, pe baza analizei și sintezei informațiilor;
- decizia privind recomandarea internării în spital în cazul ipotezei unei urgențe sau boli grave (accident vascular cerebral, meningită etc);
- *recomandarea unui analgic OTC*, personalizat pentru contextul pacientului;
- *recomandarea medicației OTC, adecvate simptomelor asociate.*

► **Anamneza** are un rol esențial în culegerea informațiilor, deoarece cefaleea este un simptom subiectiv. Printr-o anamneză bine condusă, se pot afla: antecedentele, particularitățile (frecvența, durata, localizarea), simptomele asociate.

TABELUL 5.5

Informațiile culese prin anamneză, în caz de cefalee

Întrebări	Răspunsuri (exemple)
Antecedente hereditare	nu sau da (de obicei migrena are un caracter ereditar)
Antecedente personale	boli cardiovasculare, boli psihice, stilul de viață, consumul de alcool și tutun
Când a apărut cefaleea	brusc, progresiv, recent, cu mult timp în urmă
Cum a evoluat	progresiv, staționar, recurent
Frecvența crizelor	numărul de crize pe săptămână sau pe lună
Durata crizelor	secunde, minute, ore, zile

TABELUL 5.5 (continuare)

Întrebări	Răspunsuri (exemple)
Factorii favorizanți	după stresuri, după consumul de alcool, după consumul unor alimente, după variații de temperatură, poziții forțate ale gâtului
Localizarea durerii	difuză, hemicranie, frontală, occipitală, implicarea feței
Caracterul durerii	superficială, profundă, pulsatilă, intensă, împiedică activitatea, necesită repaus, nu suportă zgomotul și lumina
Simptome asociate	greăță, vărsături, fotofobie, tulburări de vedere, febră, redoarea cefei, dureri oculare etc.

Diagnosticul diferențial al tipurilor de cefalee se poate realiza pe baza informațiilor culese prin anamneză.

TABELUL 5.6

Criterii clinice de diagnostic diferențial al tipurilor de cefalee

Tipul de cefalee	Particularități
Cefaleea de tensiune nervoasă	debut progresiv cu maxim după-amiază, caracter surd constrictiv, intensitate moderată, localizare bilaterală
Migrena	accese paroxistice, predomină la femei, cefalee pulsatilă bilaterală sau unilaterală, debut matinal, accentuată de zgomot, de efort, de lumină, de unele alimente, fotofobie, tulburări de vedere, parestezii, ameteli, grețuri, vărsături, dureri abdominale, palpitații
Cefaleea în ciorchine	accese paroxistice, predomină la bărbați, debut brusc, de obicei nocturn, cefalee violentă, pulsatilă, hemicranie, nas înfundat, apoi rinoree, fotofobie, congestie conjunctivală, congestia feței durează 1-2 ore, poate ceda spontan
Arterita temporală	accese paroxistice mai ales nocturne, predomină la bătrâni, cefaleea unilaterală, temporală, intensă, hiperestezia scalpului, indurarea arterei temporale, claudicația maseterului, stare generală alterată, febră, polialgii
Cefaleea de origine oculară	cefalee surdă, persistentă, frontală, accentuată de eforturi vizuale de citit, de lumină, se accentuează seara, usturime și congestie oculară, dureri oculare, vicii de acomodare, cedează la repaus
Cefaleea de origine cervicală	cefalee occipitală, surdă, persistentă, accentuată de frig, de căldură, de poziții incomode, contractura mușchilor cervicali, celuliță, acufene, scotoame, încețoșarea vederii, amețeli, sensibilitate la palparea cefei, crepitații, cracmente

TABELUL 5.6 (continuare)

Tipul de cefalee	Particularități
Cefaleea din glaucom	debut acut, cefalee intensă, predomină la bărbați, localizare fronto-orbitală, unilaterală, grețuri, vărsături, midriază, dureri oculare, congestie conjunctivală
Cefaleea din hipertensiunea arterială	debut matinal, la trezirea din somn, localizare occipitală sau periorbitală, favorizată de eforturi, de consumul de alcool, tensiune arterială crescută moderat
Cefaleea din crizele hipertensive	debut brutal, caracter pulsatil. Fosfene, văiețuri, tahicardie, tensiune arterială peste 200/100 mmHg, durează câteva ore, sfârșește cu poliurie
Cefaleea din feocromocitom	debut violent, cefalee atroce, pulsatilă, difuză, dureri precordiale, palpitații, parestezii, tremurături, vărsături, tensiunea arterială peste 250/120 mmHg
Cefaleea din ateroscleroză	durere cronică, difuză sau localizată, senzația de casă sau de cap greu, insomnie, iritabilitate, amețeli, semne de ateroscleroză
Cefaleea din hipertensiunea arterială	cefaleea apare seara, se accentuează în clinostatism, amețeli, acufene, palpitații, extremități reci, bradicardie, puls slab, tensiunea arterială sub 100/60 mmHg
Cefaleea din meningite	debut acut, evoluție progresivă, caracter pulsatil, generalizată, febră, vărsături, fotofobie, stare generală alterată, redoarea cefei
Cefaleea din tumorile cerebrale	debut progresiv, continuă sau intermitentă, debut matinal, de obicei localizată, accentuată de eforturi, semne de focar, tulburări de vedere, tulburări psihice, hipertensiune intracraniană, vărsături

Cefaleea recentă, în corelație cu vârsta, conduce spre o etiologie gravă, ce necesită internare în spital.

Boli cu simptom de cefalee recentă, ce necesită internare în spital sunt: accident vascular cerebral (AVC), hematom subdural, tromboză cerebrală, tumoră cerebrală, meningită.

5.1.3. Cefaleea de tensiune nervoasă

Cefaleea de tensiune nervoasă (cefalee de suprasolicitare sau cefaleea de contractură musculară) este cea mai frecventă cefalee, reprezentând peste 80% din cazurile de cefalee.

Cauze: suprasolicități neuropsihice, stresuri psihice, stări de anxietate, emoții puternice, tulburări de somn, suprasolicitarea vederii, activitate cu poziții viciate ale capului ce forțează contracția musculaturii capului și gâtului.

Cefaleea de tensiune se asociază adesea cu sindroamele astenice, anxioase și depresive.

Criteriile de diagnostic pozitiv și de diagnostic diferențial față de migrenă sunt prezentate în tabelele următoare.

TABELUL 5.7

Criteriile de diagnostic al cefaleii de tensiune

Pozitive (cel puțin două criterii)	Absente
• Cefalee bilaterală (bitemporală, fronto-occipitală sau suboccipitală) • Caracter nepulsatil (de bandă sau cerc constrictiv, ori presiune intracraniană) • Intensitate lejeră sau moderată • Neagravată de activitatea fizică curentă	• Caracter familial • Tulburări neurovegetative: - greață, vomă, - fonofobie, fotofobie

Frecvența cefaleii de tensiune este net superioară (80 – 90%), comparativ cu incidența migrenii (10 – 15%).

TABELUL 5.8

Criterii de diagnostic diferențial între cefaleea de tensiune și migrenă

Criterii	Cefaleea de tensiune nervoasă	Migrena
Incidența	70 – 90%	10 – 15%
Vârsta apariției	Adolescent, adult	Copii, adult (5 – 30 ani)
Localizarea	Bilaterală	Hemicraniană
Caracterul	Cerc constrictiv, surd	Pulsatil, penetrant
Frecvența crizelor	1-2/ săptămână sau zilnică	1-4/ lună
Intensitatea durerii	Lejeră sau medie	Medie sau intensă
Durata	½ oră – 7 zile	4 ore – 3 zile
Aura	Absentă	Posibilă
Grețuri și vărsături	Nu	Da

5.1.4. Migrena

Migrena este o cefalee frecventă, reprezentând peste 10% din cazurile de cefalee. La femei, frecvența este de trei ori mai mare, comparativ cu bărbații.

Migrena are un caracter ereditar, debutează în copilărie și evoluează în crize. La femei, crizele sunt mai frecvente la ciclu. Crizele sunt mai rare pe măsura înaintării în vârstă.

Factori alimentari favorizanți declanșării crizelor de migrenă sunt: brânzeturile fermentate, ciocolata, vinul roșu, băuturile alcoolice.

Stadiile crizei de migrenă sunt: prodromal, precefalalgic, cefalalgic, postcefalalgic.

TABELUL 5.9

Stadiile și manifestările clinice ale crizei de migrenă

Stadiile crizei	Manifestările clinice
Stadiul precefalalgic	<i>Stadiul de debut</i> (cu 1-2 zile înainte): fatigabilitate, iritabilitate, insomnie, somnolență, anorexie, oligurie <i>Aura</i> (premergătoare crizei): - tulburări vizuale: încreșterea vederii, fotofobie, scotom, rareori halucinații vizuale - tulburări senzoriale: parestezii, hipersensibilitate acustică sau olfactivă, amețeli
Stadiul cefalalgic	<i>Cefaleea</i>: debut insidios, dimineța, crește în intensitate, devine violentă, caracter pulsatil, localizare fronto-orbitală, de obicei hemisferiană este accentuată de zgomote, de lumină, de efort <i>Simptomele asociative oculare</i>: fotofobie, fotone, deficit de câmp vizual, rareori halucinații vizuale sau amauroză tranzitorie <i>Tulburări vegetative</i>: grețuri, vărsături lăcrimare, rinoree, hipersudorație, paloare sau congestie, tulburări de ritm cardiac <i>Tulburări vestibulare</i>: amețeli, tulburări senzitive, parestezii <i>Tulburări neurologice</i>: rareori pareze, hemipareze sau afazie tranzitorie
Stadiul postcefalalgic	Fatigabilitate, astenie, poliurie

Diagnosticul pozitiv de migrenă poate fi stabilit pe baza unei anamneze minuțioase, dirijate specific. Migrena clasică, cu aură, reprezintă numai cca 25% din cazurile de migrenă, restul de cca 75% sunt cazuri de migrenă comună, fără aură.

TABELUL 5.10

Criteriile de diagnostic al migrenei fără și cu aură

Tipurile de migrenă	Criterii
Migrena comună fără aură (75%)	Să fi avut cel puțin 5 crize cu durată între 4-72 de ore, care să aibă cel puțin 2 din următoarele criterii: - localizare unilaterală - cefalee pulsatilă - să limiteze activitatea zilnică - să fie agravate de activitatea fizică curentă și să aibă cel puțin câte unul din următoarele simptome: - grețuri/vărsături - fotofobie/fonofobie

TABELUL 5.10 (continuare)

Tipurile de migrenă	Criterii
Migrena clasică cu aură (25%)	Să fi avut cel puțin 2 crize, cu cel puțin 3 din următoarele caractere: - una sau mai multe aure reversibile cu simptome neurologice tranzitorii - evoluția progresivă a unui simptom neurologic peste 4 minute - dispariția tuturor semnelor neurologice după cel mult 60 de minute - cefaleea să apară înaintea, în timpul sau cel mult cu 60 de minute după dispariția semnelor neurologice Semnele neurologice: tulburări de vedere, parestezii unilaterale, pareze unilaterale, hipoacuzie sau afazie

Clasificarea migrenei, după severitate (frecvența crizelor și intensitatea):

- migrena ușoară (max. 1 criză lejeră/lună, de durată 4-8 ore, ce nu afectează activitatea);
- migrena moderată (min. 1 criză moderată/lună, de durată 4-24 ore, însoțită de greață și vomă, ce afectează activitatea);
- migrena severă (peste 3 crize severe/lună, de durată peste 12 ore, însoțite de greață și vomă severe, ce incapacitează bolnavul).

În cazul unor crize de migrenă complicate cu simptome neurologice este absolut necesar examenul clinic și paraclinic al bolnavului, în vederea diagnosticării unei eventuale boli neurologice care se manifestă cu crize de cefalee de tip migrenă.

5.2. FARMACOTERAPIA OTC, ÎN SINDROMUL CEFALALGIC

Farmacoterapia în sindromul cefalalgic cuprinde:

- medicația cefaleii;
- medicația adecvată simptomelor asociate.

Medicația cefaleii este în funcție de tipul de cefalee.

▲ Cefaleea primară (cefaleea de tensiune și migrena) se tratează cu medicație:

- comună pentru cefalee (analgezică și antiinflamatoare);
- specifică pentru fiecare tip de cefalee primară.

▲ Cefaleea secundară altor boli se tratează cu medicație:

- comună pentru cefalee (analgezică și antiinflamatoare);
- specifică pentru boala de bază (de ex.: antihipertensive în HTA, antibiotice în meningită etc).

Cefaleea secundară unei tumori cerebrale se tratează chirurgical.

Farmacistul poate recomanda exclusiv medicație OTC:

- comună pentru cefalee (analgezică și antiinflamatoare);
- adecvată simptomelor asociate.

- Farmacistul nu poate recomanda și elibera fără rețetă, medicația non-OTC:
- specifică cefaleii;
 - specifică pentru boala de bază.

5.2.1. Farmacoterapia cefaleii

5.2.1.1. Cefalea de tensiune

Medicația comună, OTC:

- analgezice (metamizol, paracetamol, acid acetilsalicilic);
- antiinflamatoare nesteroidiene cu efect analgezic (acid acetilsalicilic, ibuprofen);

Medicație specifică, non-OTC:

- sedative, tranchilizante – anxiolitice (de *ex.*: benzodiazepine ca medazepam 5-10 mg/zi, diazepam 5-10 mg/zi etc.);
- antidepresive tipice, *amline triticlice* (de *ex.*: amitriptilina 25-50 mg/zi; imipramina 50-100 mg/zi etc.).

Metode terapeutice profilactice, complementare medicației:

- stil de viață sănătos (program de lucru și odihnă echilibrat, evitarea deliberată a stresului, reducerea consumului excesiv de cafea, diminuarea consumului exagerat de antialgice);
- tehnici de relaxare, masaj etc.

5.2.1.2. Migrena

Farmacoterapia migrenei se face în trepte, corelat cu severitatea (frecvența și intensitatea).

Scopul tratamentului migrenei:

- tratamentul crizei de migrenă;
- tratamentul de fond, adresat profilaxiei crizelor (în migrena severă).

5.2.1.2.1. Medicația crizei de migrenă

Medicație comună, OTC este medicația de primă intenție, în criza ușoară și moderată:

- analgezice (metamizol, paracetamol, acid acetilsalicilic);
- antiinflamatoare nesteroidiene cu efect analgezic (acid acetilsalicilic, ibuprofen);

Medicație specifică, non-OTC este medicație de a doua intenție, în criza moderată și severă:

- alcaloizi peptidici din cornul secarei, vasoconstrictori (*ergotamina* p.o., s.l., i.r., 1-2 mg o dată, max 6 mg/zi și 10 mg/săptămână, iar i.m. 0,5 – 1,5 mg o dată, max. 3 mg/săptămână);
- triptani - agoniști serotoninergici 5HT-1D și 5HT-1B (sumatriptan p.o. 50-100 mg o dată, max. 100 mg/zi sau spray nazal 20 mg/ o doză, naratriptan

p.o. 2,5 mg/ o dată, max. 5 mg/zi; rizatriptan p.o. 5-10 mg o dată, max. 30 mg/zi; eletriptan p.o. 20-40 mg o dată).

a) Medicația OTC, comună în cefalee

• Medicația analgezică:

- non-opioidă (metamizol, paracetamol, acid acetilsalicilic);
- opioidă slabă (codeina).

Posologia:

- Metamizol

- p.o.:
 - la adult, 0,5g x 2-3/zi (*max. 3g/zi*);
 - la copii (3-15 ani), 0,125 – 0,375g x 2-3/zi;
- i.r.:
 - la adult, 1g x 2-3/zi (*max. 3g/zi*);
 - la copii (1-15 ani), 0,3g x 1-3/zi.

Atenție! În criză severă de migrenă, se poate elibera metamizol soluție injectabilă (= produs non-OTC), cantitatea pentru o dată sau pentru o zi, după caz, pentru administrare p.o. sau i.m., 1g x 1-3/zi.

- Paracetamol

- p.o.:
 - la adult, 0,5g x 2-4/zi (*max. 3g/zi*);
 - la copii (3-15 ani), 0,125 – 0,375g x 2-3/zi;
- i.r.:
 - la adult, 1g x 2-3/zi (*max. 4g/zi*);
 - la copii,
 - de 10-15 ani, 0,375g x 3/zi;
 - de 7-10 ani, 0,375g x 1-2/zi;
 - de 3-7 ani, 0,250g x 1-2/zi;
 - de 1-3 ani, 0,125 x 1-3/zi;
 - de 6-12 luni, 0,06g x 2-3/zi;
 - de 0-6 luni, 0,04g x 1-3/zi (intrarectal.)

*Atenție! Paracetamolul se eliberează pentru **maxim 5 zile**, ca medicație OTC (fără prescripție medicală).*

- Acid acetilsalicilic p.o. (imediat după mese, preparatele comune și între mese, formele enterosolubile)
 - la adult, 0,5g x 2-4/zi;
 - la copii, 10mg/kg/doză; max. 50 – 65mg/kg/zi, fracționat la 4-6 ore.

*Atenție! Acidul acetilsalicilic este CI în automedicație continuă, mai mult de 10 zile la adult și 5 zile la copil; ca urmare se poate elibera pentru **maxim 10 zile și respectiv maxim 5 zile**, ca medicație OTC (fără prescripție medicală).*

Personalizarea medicației analgezice se face în contextul fiziologic, patologic și farmacoterapeutic al bolnavului.

Exemple:

- metamizol este CI, în cazurile de sensibilizare la pirazolone (metamizol, propifenazona) evidențiată prin anamneză, precum și în tulburări sanguine (leucopenie);

- paracetamolul este *CI*, în cazurile de: insuficiență hepatică, precum și sensibilizare la sulfonamide sau procaină (inclusiv în preparatele dermatometice de tip Gerovital® sau Aslavit®), deoarece poate să se instaleze o cosensibilizare;
- acidul acetilsalicilic este *CI*, în cazurile de: viroze (gripă, varicelă etc) la copii sub 4 ani (pentru a nu precipita un sindrom Reye); ulcer GD, astm bronșic, diateză hemoragică;
- formele efervescente de acid acetilsalicilic sunt *CI* în caz de HTA, ce necesită regim hiposodat.

Producele antinevralgice cu diferite asocieri de substanțe analgezice (acid acetilsalicilic + paracetamol + codeină) sunt avantajoase deoarece au efect analgezic potențat și cu efecte adverse reduce.

Exemple:

Codamin®, Solpadeine® (codeină+paracetamol+cofeină);
 Saridon® (paracetamol+propifenazonă+cofeină).

Asocierile trebuie însă recomandate cu discernământ, raportat la posibilele *CI* ale substanțelor asociate, în contextul bolnavului, așa cum am arătat la personalizarea farmacoterapiei.

Exemple: Codamin® și Solpadeine® sunt *CI* în administrare repetată, în crize frecvente de cefalee sau migrenă, la pacienți cu astm bronșic sau insuficiență respiratorie (datorită conținutului în codeină, cu efect deprimant respirator).

- **Medicația antiinflamatoare:** antiinflamatoare analgezice (acid acetilsalicilic, ibuprofen).

Posologia:

- Ibuprofen**
- *p.o* (după mese):
 - la adult, 0,2 g x 2-3/zi (max. 2,4g/zi);
 - la copii, 20mg/ kg/ zi în 2-4 prize (max. 0,5g/ zi).

b) Medicația antimigrenoasă specifică, non-OTC

Medicația specifică, non-OTC, nu poate fi eliberată de farmacist fără rețetă, dar ea trebuie consiliată corect.

Consilierea medicației antimigrenoase specifice, non-OTC:

- **Atenție! Ergotamina și dihidroergotamina**

- pot să inducă ele însele cefalee de rebound (după tratament repetat mai multe zile), precum și greață și vomă (prin stimularea directă a centrului vomei) și de aceea utilizarea abuzivă nu este benefică;
- sunt *CI* în sarcină și perioada obstetricală (deoarece au efect ocitocic);
- sunt *CI* în cardiopatie ischemică și HTA (datorită vasoconstricției intense și vasospasmului coronarian);

- **Atenție! Triptanii**

- sunt *CI* în cardiopatie ischemică și HTA (datorită vasoconstricției intense și vasospasmului coronarian);
- nu se asociază cu ergotamină (se potențează efectul vasoconstrictor până la accidente ischemice);
- nu se asociază cu antidepresive de tip ISRS sau IMAO (se potențează efectele serotoninergice, cu efecte nedorite).

5.2.1.2.2. Medicația de fond, profilactică

Medicația de fond este indicată în migrena severă, pentru profilaxia crizelor și cuprinde:

- medicație de fond de primă intenție: *beta-adrenolitice* fără efect simpatomimetic direct, *p.o.* (de ex.: propranolol 20mg x 2-4/ zi, până la 240mg/ zi);
- medicație de fond de a doua intenție:
 - antiserotoninergice (ciproheptadina, metisergida, oxetoron);
 - blocante ale canalelor de calciu (flunarizina, verapamil, nimodipina);
 - antidepresive tipice amine triciclice (amitriptilina).

Posologie, p.o.:

Ciproheptadina (antiserotoninic și antihistaminic)

- la adult, 4mg x 1-4/ zi;
- la copii (de elecție), 7-14 ani, max. 16mg/ zi; 2-6 ani, max. 8mg/ zi;

5.2.2. Farmacoterapia simptomelor asociate în cefalee

► **Greața și voma**

Sunt simptome frecvent asociate în criza de migrenă (în peste 70% din cazuri), fiind provocate de evacuarea întârziată a stomacului și în consecință se tratează cu antiemetice de tip propulsive gastrice ca:

- metoclopramid;
- domperidon.

Posologie:

Metoclopramid

- *p.o.:*
- la adult, 10 mg x 2-4/ zi;
- la copii, de 3-14 ani, 2-5mg x 1-3/ zi; sub 3 ani și sugari, 0,5mg/ kg/ zi, fracționat la 6-8 ore.

Aceste antivomitive nu constituie medicamente OTC.

Pot fi recomandate: *carminative vegetale* (melisa, fenicul, anason, menta), în ceaiuri sub formă de infuzii.

6. DUREREA

Durerea reprezintă o reacție specială de apărare a organismului, la agresiunea agenților nocivi, având în vedere că durerea este aceea care alertează fie pentru îndepărtarea agentului algic, fie pentru investigarea cauzei ascunse.

Durerea constituie principalul simptom care îl determină pe bolnav să se prezinte la medic.

Durerea este mai mult decât un simptom. Durerea reprezintă o suferință, care dacă este intensă, devine nocivă și trebuie combătută cu tratament analgezic eficient.

Durerea este foarte frecventă, cu localizare posibilă în oricare teritoriu al organismului și întâlnită în extrem de multe boli (chiar și în cadrul unor boli psihice,

cum este depresia). Cauzele durerii trebuie diagnosticate corect și tratate corespunzător.

6.1. CONSULTAȚIA MINIMALĂ

6.1.1. Aspecte generale

Clasificarea clinică a durerilor, în funcție de localizare:

- cefaleea;
- durerea toracică acută;
- durerea vertebrală (cervicală, dorsală, lombară);
- durerile membrilor;
- durerea abdominală;
- durerea pelvină;
- durerea oculară;
- otalgia;
- durerea dentară;
- durerea faringiană și perifarîngiană.

Ierarhizarea tipurilor de durere, funcție de frecvență: durerea de cap (cefaleea), dureri articulare, durerea epigastrică, durerea lombară, durerea musculară, dismenoreea, dureri dentare, durerea precordială.

Durerea toracică acută poate fi determinată de diverse suferințe, dintre care:

- boli grave de ischemie miocardică (angina pectorală, infarctul miocardic),
- boli grave pulmonare și pleurale (embolia pulmonară, pleurezie);
- boli mai puțin grave (nevralgia intercostală, esofagita de reflux).

Cardiopatia ischemică și complicațiile ei cardiovasculare reprezintă o patologie cu mortalitate foarte ridicată și de aceea impune o consultație medicală de specialitate.

În consecință, durerea toracică este abordată în acest capitol de consultație minimală, în farmacia de comunitate, exclusiv în sistem de asistență farmaceutică de primă intenție, în urgență.

Cefaleea, fiind cel mai frecvent tip de durere, este tratată separat. Durerea oculară este abordată la punctul: ochiul roșu și dureros. Durerea faringiană și perifarîngiană este discutată la febră. În continuare vor fi dezvoltate: durerea vertebrală (cervicală și lombară), durerea membrilor, durerea abdominală și pelvină.

6.1.2. Etapele culegerii informațiilor de către farmacist și asistenței farmaceutice, în durere

Etapele sunt următoarele:

- anamneza (prin chestionarea pacientului sau aparținătorului) și observarea pacientului, în vederea culegerii informațiilor privind starea generală (liniștit sau agitat; palid, cianotic sau vultuos), particularitățile durerii (debut, localizare, iradiere etc), semnele și simptomele asociate (traumatisme, mobilitate anormală, tulburări de statică, poziție antalgică, plăgi, tusefacție, inflamație, edem, temperatură locală, febră, greață, vomă, diaree, hematemeză, melenă, întrerupere de tranzit, puls, TA etc);

- ipoteza de diagnostic etiopatogenic, pe baza analizei și sintezei informațiilor;
- ipoteza privind gradul de urgență medicală (de **ex.**: crescut în fracturi și mai redus în nevralgii);
- diferențierea unei urgențe medicale, ce necesită internare de urgență în spital (de **ex.**: abdomen acut chirurgical de perforație sau ocluzie), de o boală acută ce ar putea fi tratată medicamentos (de **ex.**: abdomen acut medical de colică etc) sau de o boală cronică (colecistita cronică);
- solicitarea serviciului de ambulanță, dacă ipoteza de diagnostic de urgență o impune;
- recomandarea unui analgezic OTC, personalizat pentru contextul bolnavului (intensitatea durerii, caracterul durerii spastic sau nu, fiziopatogenia inflamatoare etc);
- recomandarea medicației OTC, adecvate simptomelor asociate;
- recomandarea și administrarea chiar la farmacie, a unei medicații de primă intenție, în caz de urgență majoră (de **ex.**: infarct de miocard); această medicație poate fi din categoria non-OTC, dacă situația de urgență o impune.

Anamneza în sindromul dureros trebuie să aducă informațiile necesare pentru diferențierea mai întâi a unei dureri acute de o durere cronică.

► **Durerea acută** este suferința care alertează cel mai frecvent bolnavul, conducându-l la medic sau farmacist și poate semna o boală gravă sau chiar o urgență medicală.

Durerea acută poate prezenta una sau mai multe din caracteristicile următoare (după Wiener S.L., 1998):

- Durere nouă pentru pacient (ca localizare, debut, intensitate, durată), durere ce antrenează anxietate (de **ex.**: o durere precordială apăsătoare, apărută pentru prima dată, la un adult peste 40 de ani, asimptomatic anterior, poate sugera debutul clinic al unei cardiopatii ischemice, iar dacă intensitatea durerii este insuportabilă, se poate suspecta un infarct de miocard);
- Durere severă ce nu se ameliorează la măsurile terapeutice simple luate de bolnav (poziție antalgică, căldură, odihnă, medicație analgezică OTC) poate semna o boală gravă ce trebuie investigată și tratată de urgență;
- Durerea este continuă sau revine foarte des, în decurs de 24 – 48 de ore, fiind săcătitoare și afectând activitatea pacientului (de **ex.**: o durere lombară cu iradiere descendentă în fosele iliace, continuă sau recidivantă frecvent, poate indica o colică renală);
- Localizarea durerii este alarmantă (de **ex.**: precordial sau pe întregul abdomen);
- Simptome asociate alarmante (de **ex.**: o durere retrosternală de nesuportat asociată cu paloare și transpirații reci semnaleză un infarct de miocard; o durere abdominală difuză puternică asociată cu vomă, febră și stare generală alterată poate indica o peritonită).

► **Durerea cronică** poate prezenta una sau mai multe din caracteristicile următoare (după Wiener S.L., 1998):

- Durere de care pacientul a mai suferit (ca localizare, debut, intensitate, durată) și care a cedat fără sau cu metode de îngrijire simple;
- Durere de intensitate ușoară sau medie și durată limitată;
- Localizarea durerii nu este alarmantă;
- Durerea reprezintă un simptom al unei boli frecvent întâlnite în populație (de ex.: migrena);
- Simptomele asociate durerii nu sunt alarmante;

6.1.3. Durerea vertebrală

Durerea vertebrală este frecventă, fiind determinată de numeroase boli ale coloanei vertebrale. Durerea vertebrală poate fi un simptom chiar și în cadrul unor tulburări psihice, cum este depresia.

Durerile vertebrale sunt mult mai rare la copil, dar prezența lor are semnificație mai gravă, putând indica o boală infecțioasă, boală inflamatorie sau neoplasm.

TABELUL 6.1

Etiopatogenia durerilor vertebrale

Etiopatogenie	Boli (exemple)
Anomalii congenitale	Spina bifida, spondilolistezis
Procese degenerative	Spondiloze, discartroze, hernia de disc
Procese inflamatorii	Spondilita anchilozantă, poliartrita reumatoidă, sindromul Reiter-Friesinger-Leroy
Procese infecțioase	Morbul Pott, bruceleza, stafilococii
Traumatisme ale coloanei vertebrale	Fracturi vertebrale, hernia de disc
Tulburări endocrino-metabolice	Osteoporoza, sindromul trofostatic de menopauză, osteomalacia, boala Paget
Tumori ale coloanei	Angioame, osteoame, condroame, osteosarcoame, reticulosarcoame, fibrosarcoame, mielom multiplu
Tulburări psihice	Depresii psihice, stresuri psihice, hipocondrie

Durerea vertebrală poate fi și de origine extravertebrală, fiind provocată de iradierea din alte organe, toracice, abdominale sau pelvine.

TABELUL 6.2

Originea extravertebrală a durerii vertebrale

Localizarea durerii vertebrale	Aparatul de origine a durerii	Boli de origine (exemple)
Durere dorsală sau lombară	Aparatul digestiv	Esofagita, ulcer GD, pancreatita, colecistita, litiaza biliară, cancer gastric, cancer de pancreas, boli inflamatorii ale intestinului

TABELUL 6.2 (continuare)

Localizarea durerii vertebrale	Aparatul de origine a durerii	Boli de origine (exemple)
Durere lombară	Aparatul urogenital	Dismenoreea, boala inflamatorie pelvină, tumori ovariene, retroversie uterină, litiaza renală, infecții urinare, hidronefroza

Particularitățile durerii vertebrale (debut, condiții de apariție, localizare, iradiere, condiții de agravare sau ameliorare, simptome asociative) pot fi indicate pentru diagnosticul etiopatogenic.

TABELUL 6.3

Particularitățile durerii vertebrale și bolile corespunzătoare

Particularități		Boli (exemple)
Debut	brusc	Traumatisme, hernie de disc
	treptat	Durerile din bolile degenerative, bolile inflamatorii și endocrino-metabolice
Condiții de apariție	după efort	Hernia de disc
	în repaus	Durerile inflamatorii și degenerative
Localizare	cervicală	Spondiloză cervicală, nevralgia cervico-brahială, tumori cervicale, hernie de disc cervicală
	toracică	Cifoza, morbul Pott, spondilita anchilozantă, epifizita vertebrală, osteoporoza, mielomul multiplu, tumori primare și metastaze, sindromul trofostatic de menopauză
	lombară	Spondiloză lombară, spondilită anchilozantă, discartroză, hernia de disc, osteoporoza, morbul Pott, osteomalacia, tumori primare și metastaze, scolioză, lordoză, prolaps discal, tasări ale corpurilor vertebrale
	în membrul superior	Nevralgia cervico-brahială
Iradier	în membrul inferior	Lombosciatica
	toracică	Nevralgia intercostală
	agravare ameliorare	Efortul fizic, ortostatismul, frigul, mișcările bruște
	Spondiloză cervicală	Repausul la pat, căldura, flectarea membrilor inferioare
Simptome asociative	Spondiloză lombară	Cefalee, astenie, amețeli, dureri pseudoanginoase, sindrom simpatetic cervical
	Spondiloză lombară	Contracturi musculare
		Lombosciatică: parestezii ale membrilor inferioare

Durerea vertebrală poate cuprinde:

- coloana vertebrală, în totalitate (de ex. în bolile inflamatorii);
- localizat, coloana cervicală, coloana dorsală, coloana lombară.

Durerile dorsale sunt mai puțin frecvente, comparativ cu cele cervicale și lombare.

6.1.3.1. Durerea cervicală

► **Spondiloza cervicală** (proces degenerativ al vertebrelor și discurilor intervertebrale C5 – C7) este cea mai frecventă afecțiune a coloanei cervicale. În majoritatea cazurilor, spondiloza cervicală evoluează asimptomatic. În numeroase cazuri însă, se manifestă clinic prin dureri cervicale surde.

Frecvența este de peste 90%, la vârsta de peste 60 de ani.

Manifestările clinice ale spondilozei cervicale sunt prezentate în tabelul următor.

TABELUL 6.4

Manifestările clinice ale spondilozei cervicale

Dureri occipitale
Iradiere în părțile laterale ale gâtului
Declanșate de: ingestia de alcool, stresuri, eforturi fizice, variații de temperatură, poziții incomode, anteflexie prelungită
Durerea este mai intensă dimineața
Amețeli, vertij
Zgomote în urechi, hipoacuzie, senzația de ureche înfundată
Disfagie, răgușeală
Ușoară contractură musculară și redoare a cefei
Limitarea mișcărilor, cracmente
Tulburări vasomotorii ale feței
Parestezii ale membrelor superioare
Tulburări psihonevrotice
Astenie, anxietate, depresie psihică

6.1.3.2. Durerea lombară

Formele clinice principale ale durerilor lombare sunt:

- lombago cronic și acut (durere localizată lombar sau lombosacrat, fără iradiere);
 - lombosciatică (lombalgie cu iradiere în membrul inferior).
- Lombago și lombosciatica sunt forme clinice cu frecvență mare și incidență extinsă atât la vârstnici cât și la tineri, declanșate de efort fizic sau expunere la frig.

► **Lombosciatica** prezintă manifestările clinice, prezentate în tabelul următor.

TABELUL 6.5

Manifestările clinice în lombosciatică

Durere vie în regiunea lombară
Iradiere în membrul inferior: pe fața postero-externă a coapsei (L5) sau pe fața posterioară a coapsei (S1)

TABELUL 6.5 (continuare)

Debut brusc: după un efort fizic sau treptat pe fondul unei lombalgii cronice
Durerea se accentuează la mișcări și se calmează la repaus
Amețeli, furnicături
Atitudine antalgică
Contractura musculaturii lombare
Reducerea mobilității coloanei lombare
Semnul Lasague, semnul Bragard, semnul soneriei
Tulburări de sensibilitate cutanată

6.1.4. Durerea membrelor

Durerea membrelor poate fi provocată de boli ale membrelor (traumatice, osteo-articulare, musculare, vasculare, metabolice și nervoase), dar și de iradieri de la alte organe.

TABELUL 6.6

Etiopatogenia durerii membrelor și bolile corespunzătoare

Etiopatogenie	Boli (exemple)
Boli osteoarticulare	Plăgi, contuzii, fracturi, luxații, entorse, artroze, gonartroza, coxartroza, poliartrita reumatoidă, reumatismul articular acut, reumatism infecțios de focar, artrite infecțioase, periartrita scapulo-umerală, tenosinovite, tendinite, sindromul umăr-mână, sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy, epicondilita tumorile osoase, osteopatia hipertrofică, nodulii Heberden, piciorul plat
Boli vasculare	Tromboflebită
	Ischemia periferică acută, ateroscleroza obliterantă, trombangita obliterantă, boala Raynaud, acrocianoza, eritromelalgia
Boli musculare	Mialgii, fibromialgia, dermatomioza, polimioza, mialgii paraneoplazice
Boli metabolice	Guta, osteoporoza, osteomalacia, condrocalcinioza, boala Paget
Boli nervoase	Nevralgii, nevralgia cervico-brahială, nevralgia sciatică, polinevrite
Boli mixte	Algoneurodistrofia, boala Dupuytren

Particularitățile durerii membrelor (debut, condiții de apariție, localizare, caracter, orar, durată) pot fi indicate pentru diagnosticul etiopatogenic.

TABELUL 6.7

Particularitățile durerii membrilor și bolile corespunzătoare

Particularități		Boli (exemple)
Debut	Brusc	Fracturi, entorse, luxații, contuzii, plăgi, lombosciatică prin hernie de disc, crampe musculare, ischemie periferică acută, embolii arteriale;
	Progresiv	Tromboflebită, boala Raynaud, limfangelita, celulita, osteomielita, guta;
	Lent	Artrita reumatoidă, polinevrite, bursite, sinovite, cauzalgia, eritemul nodos, tumori, eritromelalgia, arterite obliterante
Caracterul durerii	Nervalgic	Nervalgia scapulo-humerală, nevralgia sciatică
	Nevritic	Polinevrite, algoneurodistrofie
Iradierarea durerii	Durere localizată	Coxartroză, gonartroză, gută, boala Raynaud
	Durere ce iradiază	Lombosciatică, nevralgia scapulo-humerală
Evoluția durerii	Staționară	Artroze, boala Dupuytren, tumori
	Progresivă	Tromboflebită, ischemia periferică
Extindere	Monoarticulară	Periartrita scapulo-humerală, gonartroza, coxartroza, epicondilita
	Poliarticulară	Reumatismul poliarticular acut, reumatismul postanginos streptococic, poliartrita reumatoidă

Semnele și simptomele asociate durerii membrilor reprezintă informații importante pentru diagnosticul de boală.

TABELUL 6.8

Semne și simptome asociate durerii membrilor și bolile corespunzătoare

Semne și simptome	Boli (exemple)
Febră	Tromboflebită, artrite infecțioase, reumatismul poliarticular acut, osteomielite, plăgi infectate
Edem	Tromboflebită, entorse, luxații, algoneurodistrofia
Tumefacție	Artrite, artroze neactive, gută
Cianoză	Boala Raynaud, acrocianoza, ischemia periferică acută
Tulburări trofice	Ateroscleroza obliterantă, algoneurodistrofia, boala Dupuytren
Parestezii	Lombosciatică, nevralgia scapulo-humerală, algoneurodistrofia
Pareze	Lombosciatică paralizantă, polineuropatie

Durerile de origine traumatică sunt destul de frecvente.

În cadrul traumatismelor, cea 75% din cazuri reprezintă traumatisme ale membrilor superioare și inferioare.

► **Fracturile** constituie aproape jumătate (cca 45%) dintre afecțiunile chirurgicale și cca 80% sunt fracturi al membrilor.

TABELUL 6.9

Manifestările clinice ale fracturilor

Semne (tipul)	Manifestări clinice
Semne locale de probabilitate	- durerea - tumefierea - echimoza - scurtarea regiunii - impotența funcțională
Semne locale sigure	- mobilitate anormală - crepitații osoase - netransmisibilitatea mișcării - întreruperea continuității osului
Semne generale	- agitație neuropsihică - uneori stare de șoc (șoc posttraumatic, șoc posthemoragic) - sindromul de strivire

► **Plăgile** reprezintă traumatisme deschise. Asistența plăgilor este abordată la punctul: Îngrijirea unei plăgi.

6.1.5. Durerea abdominală și durerea pelvină

Durerea abdominală este foarte frecventă, deoarece poate însoți numeroase boli abdominale și chiar extraabdominale. Durerea abdominală este provocată în mod obișnuit de boli ale tubului digestiv.

Durerea pelvină, deși se diferențiază dificil din punct de vedere clinic de durerea abdominală, are altă etiologie, fiind provocată de boli ale aparatului urogenital.

Clasificarea durerilor abdominale se poate face în funcție de origine, caracter (difuz sau localizat), localizare.

TABELUL 6.10

Clasificarea durerilor abdominale și bolile corespunzătoare

Clasificare după origine/localizare	Boli (exemple)
ORIGINE ABDOMINALĂ	
Durere abdominală difuză	Angorul abdominal, boala Crohn, colon iritabil, disecția acută de aortă, enterocolite acute, infarctul mezenteric, limfadenita mezenterică, necroza acută a pancreasului, ocluzia intestinală, perenterita nodoasă, peritonita, purpura Henoch-Schönlein, ruptură unor organe abdominale, spasmofilia, tensiunea unor organe pediculare

TABELUL 6.10 (continuare)

Clasificare după origine/localizare	Boli (exemple)
Durere în epigastriu	Anevrism disecat de aortă, angor abdominal, dilatația acută de stomac, gastrită acută, hernie diafragmatică, ocluzia de colon transvers, pancreatită acută, sindrom disepitic, ulcerul gastro-duodenal
Durere în hipocondrul drept	Abces hepatic, abces subfrenic, apendicita înaltă situată, colecistita acută, colică hepatică, colică renală dreaptă, litiaza biliară
Durere în hipocondrul stâng	Abces subfrenic, colică renală stângă, infarct splenic, ocluzie de colon stâng, ruptură de splină, ulcer gastric perforat
Dureri periumbilicale	Adenopatie mezenterică, apendicita acută, hernie epigastrică
Dureri în fosa iliacă dreaptă	Apendicita acută, chistul ovarian, hernia ștrangulată, ileita terminală, pelvipерitonita, pielite acută, salpingita, sarcina extrauterină
Dureri în fosa iliacă stângă	Chistul ovarian, hernia inghinală, pelvipерitonita, pielite acută, rectocolită, sarcina extrauterină
Dureri în hipogastriu	Abcesul fundului de sac Douglas, avortul, litiaza vezicală, pelvipерitonita, prostatita, retenția acută de urină, sarcina extrauterină
ORIGINE EXTRAABDOMINALĂ	
Boli cardiace	Angina pectorală, infarctul de miocard, pericardita
Boli pulmonare	Embolia pulmonară, pleurezia diafragmatică, pneumonia, pneumotoraxul
Boli metabolice	Acidoza diabetică, porfirie, tetania, uremie
Boli nervoase	Epilepsia abdominală, migrena abdominală, radiculite, zona zoster abdominală
Boli psihice	Depresia mascată, hipocondria, nevrozele cu tulburări vegetative
Intoxicații	Cu: propulsive gastrice ca metoclopramid, morfina, plumb

Particularitățile durerii abdominale (debut, condiții de apariție, localizare, iradiere, caracter) pot fi indiciatori pentru diagnosticul de boală.

Debutul brusc poate indica o urgență (perforarea sau ștrangularea unui organ abdominal, pancreatită acută, infarct mezenteric);

Apariția durerii după un consum de alimente bogate în grăsimi sugerează o colecistită acută sau pancreatită acută.

Localizarea durerii este în general, în regiunea organului afectat, de ex:

- în epigastriu, în ulcerul gastric;
- în hipocondrul drept, în colecistită;
- în fosa iliacă dreaptă, în apendicită;

Există excepții de la regulă, datorită caracterului difuz al durerii abdominale.

Caracterul durerii este important:

- durere violentă (ca o lovitură de pumnal) poate semnifica perforarea unui organ cavitat (stomac, colecist, apendice);
- durere atroce poate să se instaleze în colica biliară sau colica renală;
- durere colicativă poate incrimina o ocluzie intestinală.

Semnele și simptomele asociate durerii abdominale reprezintă informații importante pentru diagnosticul de boală.

Febra, asociată durerii abdominale, limitează sfera bolilor posibile, la următoarele: peritonită, abces subfrenic, pancreatită acută, colecistită acută, rectocolită ulcerohemoragică, boală Crohn, infecție urinară.

Înteruperea tranzitului intestinal asociată cu balonare abdominală, grețuri, vărsături (posibil fecaloide) și cu durere abdominală difuză sub formă de crampe, dă indicii de ocluzie intestinală.

TABELUL 6.11

Semnele și simptomele asociate durerii abdominale și bolile corespunzătoare

Semne și simptome asociate	Bolile posibile (exemple)
Eructații	Gastrită acută, gastrita cronică, hernia hiatală, aerofagia, acalazia cardiacă
Grețuri	Gastrită acută, gastrita cronică, sindromul disepitic, ileusul mecanic, ileusul paraliptic, sarcina, migrena, intoxicațiile medicamentoase, sindromul vertiginos
Vărsături	Gastrită acută, gastrita cronică, ulcerul gastro-duodenal, cancerul gastric, ileusul mecanic, ileusul paraliptic, colecistita acută, apendicita acută, colica renală, infarctul miocardic, meningita, tumori cerebrale, uremia, intoxicațiile medicamentoase, sarcina, migrena, sindromul vertiginos
Diaree	Enterocolite acute, intoxicații cu ciuperci, intoxicații cu plumb, sindromul de malabsorbție, boala Crohn, colonul iritabil
Febră	Infecția urinară, colecistită acută, abcesul subfrenic, peritonita, pancreatita acută, boala Crohn, rectocolita ulcerohemoragică
Icter	Hepatite acute, hepatite cronice, angiololite, cancerul hepatic, litiaza biliară, tumori biliare, cancerul de cap de pancreas, sindromul Rotor, sindromul Dubin Johnson
Hematemază	Varice esofagiene, ulcerul gastro-duodenal, gastrita acută, sindromul Mallory-Weiss, cancerul gastric
Melenă	Ulcerul gastro-duodenal, cancerul de colon, polipoza intestinală, invaginația intestinală, diverticul Meckel, boala Crohn
Apărare musculară	Perforația unui organ cavitat, inflamația peritoneală, pritonita bacteriană, peritonita chimică, pancreatita acută etc.
Înteruperea tranzitului	Ocluzie intestinală (ileus mecanic, ileus paraliptic)

Coroborarea particularităților durerii abdominale, semnelor și simptomelor asociate cu antecedentele de boală ale pacientului este utilă pentru diagnosticul diferențial. De **exemplu** la un pacient cu antecedente de ulcer gastric, o durere violentă (ca de pumnal) instalată brusc, în regiunea epigastrică, sugerează un ulcer gastric perforat.

► **Sindromul dispeptic** se manifestă prin: senzație de disconfort abdominal însoțită de dureri abdominale, plenitudine și balonare postprandială, senzație de sațietate, anorexie, greață, vomă, regurgitații, pirozis esofagian.

Sindromul dispeptic este foarte frecvent, fiind întâlnit în multe boli abdominale și extraabdominale, precum și după consumul de alcool, alimente condimentate sau greu digerabile și unele medicamente.

TABELUL 6.12

Etiopatogenia sindromului dispeptic

Etiopatogenie	Exemple
Boli abdominale	Boala ulceroasă, boala de reflux gastro-esofagian, gastrita cronică, cancerul gastric, volvulusul gastric, sindromul Menetrier, pancreatita cronică, colonul iritabil, parazitoze intestinale
Boli extraabdominale	Diabet zaharat, hipertiroidia, hiperparatiroidia, insuficiența renală, vasculite
Consumul de alcool	
Consumul de medicamente	Aspirina, antiinflamatoarele nesteroidiene, antibiotice cu spectru larg, corticoidii, chimidina, digitale (digoxina, digoxina), teofilina

Tipurile de sindrom dispeptic sunt:

- organic (mai frecvent peste 45-50 de ani);
- fiziologic (mai frecvent sub 45 de ani).

Sindromul dispeptic fiziologic (frecvența 50-60%) este clasificat în patru tipuri, cu etiopatogenie și manifestări clinice diferite (tabelele următoare).

TABELUL 6.13

Tipurile de sindrom dispeptic fiziologic și etiopatogenia lor

Tipul de sindrom dispeptic fiziologic	Etiopatogenia
Dispepsia de tip ulceros	Hipersecreția gastrică Lipsa repausului secretor nocturn Prezența Helicobacter pylori
Dispepsia de tip reflux	Scăderea presiunii sfincterului esofagian inferior Tulburări de evacuare gastrică Hiperaciditate gastrică Creșterea presiunii intraabdominale

TABELUL 6.13 (continuare)

Tipul de sindrom dispeptic fiziologic	Etiopatogenia
Dispepsia de tip hipostenic	Tulburări de motilitate Hipocontractilitate centrală Evacuarea gastrică întârziată Hipersensibilitate la dispepsie Modificări ale hormonilor locali
Dispepsia nespecifică, gazoasă (aerofagia)	Înghițirea de aer Distensia gastrică Compresiunea organelor din vecinătate

TABELUL 6.14

Tipurile de sindrom dispeptic fiziologic și manifestările lor clinice

Tipul	Manifestări clinice
Dispepsia de tip ulceros	Dureri epigastrice, eventual cu caracterul ulcerului gastro-duodenal, pirozis
Dispepsia de tip reflux	Durere retrosternală, pirozis, regurgitații acide, disfagie
Dispepsia de tip hipostenic	Disconfort epigastric, grețuri, vărsături, sațietate precoce, inapetență, clapotaș
Dispepsia nespecifică, gazoasă (aerofagia)	Balonare abdominală, clapotaș, eructații

Atenție! Unele urgențe medicale pot debuta cu un sindrom dispeptic. (de ex.: infarctul de miocard).

Dispepsia reprezintă o problemă de sănătate costisitoare, fără a fi o problemă majoră de sănătate.

Majoritatea pacienților cu tulburări dispeptice recurg la autotratament, inclusiv la automedicație. Se apreciază că numai cea 25% dintre indivizii dispeptici se adresează medicului de familie pentru consultație. Totuși costurile dispepsiei la nivelul societății sunt considerabile, datorită pierderilor în randamentul muncii.

Luând în considerație toate aceste aspecte, se apreciază că implicarea farmacistului în consilierea automedicației pacientului ce suferă de dispepsie și în recomandarea consultării medicului dacă tulburările persistă, poate avea un impact cu rezultate pozitive asupra raportului beneficiu/costuri (Krishnan H.S., Schaefer M., 2000).

► **Gastritele și ulcerul gastro-duodenal (UG-D)** sunt suferințe frecvent întâlnite. Prevalența UG-D este apreciată la 5-10% din populație.

TABELUL 6.15

Particularitățile durerii din ulcerul gastro-duodenal

Parametrul	Particularități
Caracter	Senzație de foame dureroasă, senzație de arsură epigastrică, arsură retrosternală, senzație de roader, durere colicativă
Localizare	În epigastru, în treimea superioară a epigastriului, în treimea inferioară a epigastriului, pe linia mediană, pe suprafață restrânsă
Ritimitate	Durerea este ritmată de alimentație, apare înainte de masă, sub formă de foame dureroasă, este calmată de alimentație, reapare după masă, mai precoce în ulcerul gastric, mai tardiv în ulcerul duodenal
Periodicitate	Durerea are o evoluție periodică, cu periodicitate anuală, poate avea mai multe episoade pe an, de obicei primăvara și toamna pentru ulcerul duodenal, vara și iarna pentru ulcerul gastric
Episoade	Episoadele dureroase durează 3-4 săptămâni, evoluează spre vindecare, între episoade bolnavul este asimptomatic

Diagnosticul diferențial al UG-D trebuie făcut față de alte boli abdominale și extraabdominale ce pot să se manifeste cu dureri epigastrice (de ex.: boala de reflux esofagian, sindromul dispeptic, infarctul miocardic etc.).

Boli cu care se face diagnosticul diferențial al ulcerului gastro-duodenal

Categoria	Boli
A. Boli abdominale	Boala de reflux gastro-esofagian Sindromul dispeptic Hernia diafragmatică Pancreatita acută Litiiza biliară Colecistita acută Cancerul gastric Cancerul pancreatic Angorul abdominal Boala Crohn
B. Boli extraabdominale	Angina pectorală Infarctul miocardic Pneumonia Pleurazia Pericardita

Diagnosticul diferențial al ulcerului gastric de cel duodenal poate fi bazat pe semnele clinice (privind localizarea, iradierea, apariția și dispariția durerii, conținutul vărsăturilor).

TABELUL 6.17

Diagnostic diferențial între ulcerul gastric și ulcerul duodenal

Semne clinice	Ulcer gastric	Ulcer duodenal
Localizarea durerii în epigastru	În treimea superioară	În treimea inferioară
Iradierea durerii	Spre hipocondrul stâng	Spre hipocondrul drept
Cedează după alimentație	Nu (de cele mai multe ori)	Da (în mod obișnuit)
Apariția postprandială	Precoce	Tardiv
Apariția nocturnă	Nu (în mod obișnuit)	Da (de multe ori)
Conținutul vărsăturilor	Alimentar	Acid

► **Boala de reflux gastro-esofagian** este o suferință frecvent întâlnită. Prevalența este apreciată la 3-4% din populație. Durerea are localizare la nivel toracic (retrosternal), dar etiopatogenia are sediu abdominal (hiperaciditate, întârzierea golirii stomacului, unghiul His larg, scăderea presiunii joncțiunii esogastrice, hernie hiatală, creșterea presiunii abdominale etc.).

TABELUL 6.18

Manifestările clinice ale bolii de reflux gastro-esofagian

Categoria	Manifestări clinice
Manifestări digestive	- pirozisul - regurgitații favorizate de anumite alimente și de clinostatism - dureri de deglutiție - disfagia - dureri retrosternale
Manifestări respiratorii	- senzație de arsură în gât - dispnee respiratorie - tuse nocturnă - disfagie

Formele clinice particulare sunt:

- boala de reflux cu durere toracică;
- boala de reflux din sarcină;
- boala de reflux din sclerodermie.

Boala de reflux din sarcină se instalează la peste 60% dintre gravide, datorită creșterii presiunii intraabdominale, în ultimile luni ale sarcinii.

► **Colica biliară** poate fi provocată de: litiiza biliară, inflamația căilor biliare, reflexe după alimentație (grăsimi, ouă, ciocolată etc.).

TABELUL 6.19

Particularitățile durerii din colica biliară

Parametrul	Particularități
Debut	brusc
Durere	vie, exacerbată la inspirații și mișcări
Condiții	apare de regulă noaptea, după ingestia unor alimente grase, după trepidații
Localizare	în hipocondrul drept
Iradiere	în spate sau în umărul drept
Evoluție	crește treptat în intensitate
Semne clinice	semnul Murphy pozitiv sensibilitate la palparea hipocondrului drept poziție și reacție antalgică durerea evoluează 3-4 ore
Durată	
Remisie	cedează aproape brusc
Recidivare	durerea poate recidiva

Diagnosticul diferențial al unei colici biliare trebuie făcut cu bolile abdominale ce se manifestă cu dureri în partea superioară a abdomenului.

TABELUL 6.20

Diagnosticul diferențial al colicii biliare cu alte boli

Boala	Particularități
Ulcerul gastro-duodenal	Durerile predominant epigastrice se ameliorează cu antacide, este utilă investigația endoscopică
Crizele hepatalgice	Durere în hipocondrul drept, durere mai difuză, hepatalgia de stază venoasă, hepatita virală, cancerul hepatic, ciroza hepatică, existența semnelor asociate
Pancreatita acută	Dureri în bară, iradiere în hipocondrul stâng, stare generală mai alterată, creșterea amilazelor în sânge, este utilă ecografia abdominală
Hernia hiatală	Dureri epigastrice, mai ales după excese alimentare, mai ales în clinostatism, sindrom dispeptic de tip reflux
Apendicita acută	Dureri în fosa iliacă dreaptă, mai rar în hipocondrul drept, sensibilitate în punctul apendicular, leucocitoză
Ocluzia abdominală	Dureri difuze sub formă de crampe, agitație abdominală, vărsături, întreruperea tranzitului intestinal
Angina abdominală	Durere abdominală vie, de obicei epigastrică, durată scurtă, la o vârstă înaintată, cedează la nitrați
Infarctul mezenteric	Dureri violente, alterarea stării generale, tendință la colaps, balonare abdominală, uneori apărare musculară
Colica renală dreaptă	Dureri lombare, iradiere de-a lungul ureterului, uneori hematurie, este util examenul de urină

► **Colecistita acută** se manifestă cu durere violentă în hipocondrul drept, dar este însoțită de febră (indusă de inflamație și infecție). Colecistita acută reprezintă o urgență medico-chirurgicală, ce impune internarea în spital.

► **Colica reno-ureterală** poate fi provocată de: litiaza renală (cca 90% din cazuri), infecția căilor urinare. Internarea în spital se impune, dacă durerea nu dispare în cca 20 minute, după administrarea medicației analgetice și antispastice.

TABELUL 6.21

Manifestările clinice ale colicii reno-ureterale

Parametrul	Manifestări clinice
Localizare	durere lombară
Debut	brusc, după trepidații, consum excesiv de lichide
Iradiere	descendentă a durerii, în fosa iliacă, hipogastriu, scrot
Alte manifestări clinice	disurie, polachiurie, hematurie grețuri și vărsături sensibilitate lombară manevra Giordano pozitivă meteorism abdominal agitație psihomotorie

► **Dismenoreea** se întâlnește la aprox. 1/3 din femeile în vârstă de 15-40 ani.

Clasificarea în funcție de etiopatogenic:

- dismenoree primară;
- dismenoree secundară.

Dismenoreea primară este specifică pentru fetele sub 20 de ani și se datorează creșterii biosintezei de prostaglandine contractante de către endometru, la sfârșitul ciclului menstrual, ca o consecință a creșterii eliberării de fosfolipază A2 din membranele celulelor uterine, ca urmare a creșterii concentrației de progesteron spre sfârșitul ciclului.

Dismenoreea secundară se manifestă la femei între 20-45 de ani, ca o consecință a unor boli genitale.

Manifestările clinice ale dismenoreei sunt:

- dureri spasmodice în pelvis, înainte și în timpul menstruației;
- simptome asociate (cefalee, lombalgie, greață, vomă, diaree).

TABELUL 6.22

Diagnosticul diferențial dintre dismenoreea primară și dismenoreea secundară

Caracteristici	Dismenoreea primară	Dismenoreea secundară
Incidența	Fete tinere (sub 20 de ani)	Femei (20-45 de ani)
Patologie genitală	Nu	Da
Cedează la medicație (AINS, contraceptive)	Da	Da (în inflamație pelvină); Nu (în fibrom uterin, noduli, stenoza cervicală)

Diagnosticul diferențial se referă la boli ce se manifestă cu durere pelvină afebrilă corelată cu perioada menstruală, cum este *sindromul premenstrual*.

6.1.6. Durerea toracică

Durerea toracică este un simptom extrem de frecvent, fiind provocată de numeroase suferințe de origine toracică (cardiace, esofagiene, pulmonare, traheobronșice, pleurale, mediastinale, parietale, diafragmatice) și extratoracică (abdominale, articulare, psihice).

TABELUL 6.23

Diagnosticul diferențial al unei dureri toracice

Boala	Particularitățile durerii
Anevrism disecant de aortă	Dureri toracice violente, după un efort sau după tuse, iradiere în spate sau în abdomen, tendința de scădere a tensiunii arteriale, șoc
Angina pectorală	Dureri precordiale recurente, sub formă de constricție, cu iradiere în mâna stângă, durată sub 15-20 minute, declanșate de efort, neinfluențate de respirație, ameliorate de repaus și de nitroglicerină
Angina instabilă	Dureri precordiale de novo, sau survenite în repaus, sub formă de constricție, neinfluențată de respirație, durată sub 15-20 minute, ameliorate de nitroglicerină, tendința de a evolua spre infarct miocardic
Infarctul miocardic	Dureri precordiale violente, sub formă de constricție precordială, iradiere în mâna stângă, durată peste 20-30 minute, întovărașită de tulburări neurovegetative, nu trece cu nitroglicerină
Durerea pericardică	Durere precordială, cu debut mai lent, influențată de respirație, palitații, tahicardie, dispnee, sindrom Dressler
Durerea din embolia pulmonară	Durere toracică violentă, debut brusc, influențată de respirație, mai ales de expirație, întovărașită de dispnee accentuată, tuse seacă, tahicardie, semne de condensare pulmonară, tendința de scădere a tensiunii arteriale
Durerea din pneumonie	Junghi toracic, debut brusc, întovărașită de frison, de dispnee, de tuse cu expectorație ruginită, semne de condensare pulmonară
Durerea din pneumotorax	Durere toracică cu debut brusc, întovărașită de dispnee accentuată, timpanism, abolirea murmurului respirator
Durerea pleurală	Durere toracică cu debut mai lent, influențată de respirație, însoțită de frecături pleurale, de tuse seacă, de matitate, de febră sau subfebrilitate
Durerea mediastinală	Durere toracică sub formă de opresiune, tuse uscată, dispnee, infecție, adenopatie, tumoră

TABELUL 6.23 (continuare)

Boala	Particularitățile durerii
Durerea esofagiană	Durere retrosternală, legată de alimentație, mai ales de iritante și alcool, sub formă de arsură, neinfluențată de respirație și de efort
Durerea psihogenă	Durere precordială, sub formă de înțepături, localizate mai ales la vârful inimii, neinfluențată de efort sau de respirație, apare pe fundalul unor tulburări nevrotice
Nevralgia intercostală	Durere în centură, localizată la un spațiu intercostals, se intensifică în respirație, și în mișcări, sensibilitate la palparea traiectului respectiv

Gravitatea durerii toracice trebuie evaluată ipotetic, rapid. În cazul unei ipoteze de durere cu potențial grav, bolnavul trebuie îndrumat spre spital, eventual sunat serviciul de ambulanță.

TABELUL 6.24

Gravitatea potențială a durerii toracice, funcție de boala de bază

Boli cu potențial de gravitate ridicat	Boli cu potențial de gravitate redus
Infarctul miocardic	Durerea esofagiană
Angina pectorală instabilă	Nevralgia intercostală
Disecția de aortă	Sindromul de coloană vertebrală
Embolia pulmonară	Sindromul Da Costa
Pericardita	Sindromul Tietze
Pleurazia	

Farmacistul va trebui să acorde primul ajutor farmacoterapeutic, în situațiile de urgență, în care el poate interveni și în care intervenția lui este absolut necesară întreținerii vieții bolnavului, până la prezentarea acestuia la serviciul medical de urgență (de ex.: în criza de angină pectorală și în suscitarea de infarct miocardic acut).

6.2. FARMACOTERAPIA OTC, ÎN SINDROAME DUREROASE

6.2.1. Farmacoterapia durerii

Farmacistul poate recomanda și elibera fără rețetă, produse analgezice de tip OTC, cuprinzând:

- analgezice – antipiretice (paracetamol);
- analgezice – antiinflamatoare (acid acetilsalicilic, ibuprofen în doză mică);
- analgezice – antispastice (metamizol, propifenazonă);
- antispastice (drotaverină, papaverină în doză mică).

Farmacistul nu poate recomanda și elibera fără rețetă, analgezice cu mecanism complex (morfinomimetici și monoaminergici spinali) cum sunt produsele

cu tramadol și nici analgezice morfinomimetice neeuforizante cum este pentazocina (Fortral®, Fortwin®, Saldoren®).

Farmacitul nu poate recomanda și elibera analgezice morfinomimetice (categorii stupeficante), ce se eliberează pe rețetă specială.

În cazuri de durere intensă, insuportabilă pentru bolnav, farmacitul va trebui să se orienteze rapid, în funcție de ipoteza de diagnostic morbid al durerii, și să elibereze pentru administrare chiar la farmacie, a unui medicament analgezic mai puternic, chiar dacă nu figurează pe lista de OTC și anume:

- fie a unui produs cu o asociere de analgezic opioid slab cum este codeina (în doză mare de 30 – 40 mg odată) și analgezic nonopioid cum este paracetamol (de ex.: Antalgie®, Gelonida®, Napodoren®, Prodeine®);
- fie a unei doze unice dintr-un produs analgezic mai puternic (de ex.: produse cu tramadol sau chiar cu pentazocină).

Exclusă eliberarea de analgezice morfinomimetice moderate și forte, în produse eliberabile pe rețetă specială, aparținând la categoria stupeficante.

6.2.1.1. Durerea vertebrală

► **Farmacoterapia durerii cervicale, respectiv a spondilozei cervicale** cuprinde:

- antiinflamatoare nesteroidiene (ibuprofen, diclofenac, piroxicam, indometacin etc);
- miorelaxante.

În general, trebuie evitat tratamentul antiinflamator cu acidul acetilsalicilic în bolile acutezate frecvent, cum este și spondiloza cervicală, deoarece la administrare repetată la doze antiinflamatoare poate antrena microhemoragii gastrice și sindrom de ulcer gastric.

Farmacitul poate recomanda și elibera antiinflamatoare în produse OTC, pentru administrare:

- *p.o.* de ex. produse cu ibuprofen la doza mică de 200 mg (Advil®, Ibufen®, Ibuprofen®, Ibusan®, Nurofen®, Paduden®, Profinal®, Reuprofen®, Rupan®, Upfen®);
- *local*, geluri cu antiinflamatoare nesteroidiene.

Farmacitul mai poate interveni cu sfaturi privind măsurile nemedicamentease ce trebuie luate profilactic și curativ.

Regimul postural și alte măsuri preventive și curative:

- măsuri preventive: evitarea efortului prelungit al coloanei vertebrale, evitarea pozițiilor incorecte de lucru și somn, evitarea curentului și variațiilor mari de temperatură, evitarea consumului de alcool și stresului;
- măsuri curative: repaus la pat, cu perină confortabilă.

► **Farmacoterapia durerii lombare (lombago și lombosciatică)** cuprinde:

- analgezice (metamizol, paracetamol);
- antiinflamatoare nesteroidiene (acid acetilsalicilic, ibuprofen, diclofenac, piroxicam, indometacin etc);
- miorelaxante;
- vitaminele B1, B6, B12.

Farmacitul poate recomanda și elibera produse OTC, pentru administrare:

- *p.o.:*

- cu analgezice ca metamizol (Algozalmin®, Algoremin®, Algozone®, Alindor®, Analgin®, Metamizol®, Nevralgin®, Novalmin®, Novocalmin®, Remalgin®, Sintocalmin®) și paracetamol singur sau în asocieri antialgice;
- cu antiinflamatoare ca acid acetil salicilic și ibuprofen la doza mică de 200 mg (Advil®, Ibufen®, Ibuprofen®, Ibusan®, Nurofen®, Paduden®, Profinal®, Reuprofen®, Rupan®, Upfen®);
- vitamine din complexul B (B1, B6, B12);
- *local*, geluri cu antiinflamatoare nesteroidiene.

Farmacitul mai poate interveni cu sfaturi privind măsurile nemedicamentease ce trebuie luate curativ și anume: repaus la pat timp de 1-3 săptămâni, căldură locală.

6.2.1.2. Durerea membrilor

În cazul durerilor membrilor, farmacitul nu poate interveni cu medicație decât în cazuri de traumatisme și de boli osteoarticulare (fracturi, luxații, entorse, contuzii, boli reumatice).

Farmacitul nu poate pune un diagnostic și face recomandări în caz de boli vasculare (boala Raynaud, trombangita obliterantă etc)

► **Farmacoterapia durerii în entorse** cuprinde:

- analgezice (metamizol, paracetamol);
- antiinflamatoare nesteroidiene (acid acetilsalicilic, ibuprofen, diclofenac, piroxicam, indometacin etc);

Farmacitul poate recomanda și elibera produse OTC, pentru administrare *p.o.*:

- cu antialgice ca metamizol (Algozalmin®, Algoremin®, Algozone®, Alindor®, Analgin®, Metamizol®, Nevralgin®, Novalmin®, Novocalmin®, Remalgin®, Sintocalmin®) și paracetamol singur sau în asocieri antialgice;
- cu antiinflamatoare ca acid acetil salicilic și ibuprofen la doza mică de 200 mg (Advil®, Ibufen®, Ibuprofen®, Ibusan®, Nurofen®, Paduden®, Profinal®, Reuprofen®, Rupan®, Upfen®);

Farmacitul mai poate interveni cu sfaturi privind măsurile nemedicamentease ce trebuie luate curativ și anume:

- evitarea masajului și mobilizării forțate a articulației;
- repausul articulației, timp de 1-2 săptămâni, în scopul favorizării refacerii țesuturilor traumatizate;
- imobilizarea articulației cu bandaj (chiar ghipsat), dacă mișcarea ușoară antrenează dureri intense;
- comprese locale reci (cu apă rece sau gheață);
- repaus la pat timp de 1-3 săptămâni, căldură locală.

► **Farmacoterapia durerii în luxații** cuprinde: antialgice.

Etapele primului ajutor în luxații:

- combaterea durerii, cu antialgice;
- imobilizarea provizorie a articulației, în poziția luxată;

- transportul de urgență la spital, pentru intervenție ortopedică (reducerea luxației, aparat ghipsat).

► Farmacoterapia durerii în fracturi cuprinde:

- antialgice (funcție de intensitatea durerii, în conformitate cu *scara analgezică*): metamizol (singur sau în asociere) sau morfinomimetice;
- adjuvante: tranchilizante (diazepam).

În cazul unei dureri intense, farmacistul poate elibera o doză (pentru administrare în farmacie) și încă o doză (pentru administrare în timpul transportului la spital) de:

- analgezic non-OTC ca metamizol în asociere cu antispastice (de *ex.*: Piafen®) sau pentazocină (Fortral®);
- diazepam.

Etapele primului ajutor în fracturi:

- hemostaza provizorie, în caz de hemoragie;
- combaterea durerii și sedarea, pentru a preveni intrarea în stare de șoc;
- îngrijirea plăgii, în caz de fractură deschisă;
- imobilizarea provizorie a fracturii, pentru a preveni complicațiile locale (deplasări și leziuni ale țesuturilor adiacente: vase, mușchi, nervi, articulații);
- transportarea de urgență la spital, pentru intervenție ortopedică (reducere în caz de deplasare, aparat ghipsat sau intervenție chirurgicală).

► Farmacoterapia în bolile reumatice inflamatorii cuprinde:

- antialgice, pentru combaterea durerii;
- antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau steroidiene (AIS).

Farmacistul poate recomanda și elibera, pentru uz:

- *p.o.*, antialgice și antiinflamatoare în produse OTC;
- local, geluri și unguente cu AINS.

6.2.1.3. Durerea abdominală și pelvină

► Farmacoterapia în sindromul dispeptic funcțional (durere în epigastru) este diferențiată în funcție de tip, astfel:

- Dispepsia de tip ulceroasă: antisecretoare gastrice (ranitidină, omeprazol etc.), antiacide, antibiotice anti *Helicobacter pylori*;
- Dispepsia de tip reflux gastro-esofagian: antisecretoare gastrice, antiacide, propulsive gastro-intestinale (metoclopramid, domperidon);
- Dispepsia de tip hipotonic (dismotilitate): propulsive gastro-intestinale (metoclopramid, domperidon);
- Dispepsia nespecifică (aerofagia): adsorbante, antiflatulente, propulsive gastro-intestinale (metoclopramid, domperidon).

Farmacistul poate recomanda și elibera personalizat în caz de sindrom dispeptic, produse OTC cu:

- antiacide și adsorbante (Antacid®, Alfojel®, Almagel®, Dicarbocalm®, Maalox®, Malucol®, Novalox®, Rennie®, Rutacid®, Talcid®);
- antiflatulente (Epicogel®, Carbo medicinalis).

Farmacistul mai poate interveni cu sfaturi privind regimul igienico-dietetic ce trebuie urmat în scop profilactic.

Regimul igienico-dietetic:

- evitarea fumatului, alcoolului, cafelei, ciocolatei, citricelor și alimentelor ce declanșează secreția acidă (în dispepsia de tip ulceros și de reflux);
- evitarea băuturilor carbogazoase (în dispepsia de reflux și de tip aerofagie);
- evitarea grăsimilor și alimentelor greu digerabile ca fasole, varză etc (în dispepsia de dismotilitate și în aerofagie);
- evitarea alimentației înainte de culcare (în dispepsia de reflux);
- evitarea clinostatismului postprandial (în dispepsia de reflux);
- în timpul odihnei în decubit dorsal, capul și toracele trebuie să fie poziționate ceva mai sus față de abdomen (în dispepsia de reflux);
- evitarea medicamentelor hipokineticе, ce reduc peristaltismul și tranzitul gastro-intestinal cum sunt: anticolinergice (antispastice parasimpolitice de tip atropină, antiparkinsoniene anticolinergice de tip trihexifenidil-Romparkin, biperiden-Akineton) și morfinomimeticele (analgezice și antidiareice opioide) (în dispepsia de reflux și hipostenică);
- evitarea medicamentelor proulcerigene cum sunt: hipersecretoarele gastrice (cafeina, teofilina, aminofilina) și inhibitoarele biosintezei de prostaglandine citoprotectoare gastrice (AINS și AIS).

► Farmacoterapia ulcerului gastro-duodenal (dureri epigastrice) cuprinde antiulceroase:

- antiacide;
- antisecretoare gastrice: anti-H2 (cimetidina, ranitidina, nizatidina, roxatidina, famotidina); inhibitoarele pompei de protoni (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol); parasimpolitice M3 (pirenzepin, telenzepin); citoprotectoare gastrice (misoprostol); protectoare ale mucoasei (subcitraț de bismut coloidal, sucralfat);
- antibiotice anti-*Helicobacter pylori*.

Farmacistul poate recomanda personalizat, produse OTC cu:

- asocieri de antiacide sau asocieri de antiacide cu anestezice locale (de *ex.*: hidroxid de aluminiu + hidroxid de magneziu + benzocaină, în produsul Almagel A®);
- protectoare și regeneratoare ale mucoasei (subcitraț de bismut coloidal în De-Nol® sau sucralfat în Gastrofait®, Sucralan®, Sucraphil®, Venter®)
- antisecretoare la doze scăzute (de *ex.*: ranitidină 75 mg în produsul Zantac®).

Farmacistul trebuie să recomande pacientului, prezentarea la medic pentru consult și investigare de specialitate, dacă durerea se prelungește și se intensifică.

► Farmacoterapia durerii în colica biliară (durere în hipocondrul drept) cuprinde:

- antispastice parasimpolitice (atropina, butilscopolamoniu etc.) sau antispastice musculotrope (papaverina, drotaverina);
- analgezice – spasmolitice (metamizol).

Atenție! Analgezicele morfinomimetice remit durerea în colica severă, dar cresc tonicitatea și accentuează spasmul, crescând presiunea în căile biliare. Ele nu se administrează decât în asociere cu antispastice parasimpolitice.

Farmacitul poate să recomande și să elibereze personalizat produse OTC cu:

- antispastice musculotrope, ca drotaverina (No-Spa®, Spasmocalm®) sau papaverină în doză redusă de 50 mg;

- analgezice – spasmolitice, ca metamilzol singur (Algocalmin®, Algoremin®, Algozone®, Alindor®, Analgin®, Nevralgin®, Novalgim®, Novalmin®, Novocalmin®, Remalgin®, Sintocalmin®) sau în asocieri (de ex.: metamilzol + drotaverină + cafeină în Quarelin®).

În colică severă, farmacistul poate elibera în sistem de urgență, o doză de medicament analgezic – antispastic non-OTC, de ex.:

- metamilzol + butilscolopolamoni (Scobutil® compus, supozitoare);
- metamilzol + pitofenonă + fenipiramidă (Piafen® compr., supoz.).

Personalizarea medicației antispastice se face în contextul fiziologic, patologic și farmacoterapeutic al bolnavului.

Exemple:

- antispastice parasimpatolitice (atropina, butilscolopolamoni, fenipiramidă) sunt contraindicate la pacienți cu glaucom, retenție urinară, adenom de prostată, constipație cronică, dispepsie de dismotilitate, reflux gastro-esofagian;
- metamilzol este contraindicat în cazurile de sensibilizare la pirazolonă.

Farmacitul mai poate interveni cu sfaturi privind *regimul igienico-dietetic* ce trebuie respectat în scop profilactic și curativ:

- regim hidrozaharat (ceaiuri, compoturi, supe de zarzavat);
- regim fără alimente colecistochinetice (ca: grăsimi, rătașuri, tocături, ouă, maioneză, smântână, frișcă, ciocolată).

► **Farmacoterapia durerii în colica reno-uretrală** (durere în hipogastru) cuprinde:

- analgezice – spasmolitice (metamilzol);
- antispastice parasimpatolitice (atropina, butilscolopolamoni etc.) sau antispastice musculotrope (papaverina, drotaverina).

Căile de administrare sunt:

- *p.o. sau intrarectal*, în colică moderată;
- Farmacitul poate recomanda personalizat, produsele OTC prezentate la colica biliară.

- i.v., în colică severă (Scobutil® compus, Piafen®, Tramadol®).

Farmacitul mai poate interveni cu sfaturi privind măsurile nemedicamentease ce trebuie luate curativ și anume:

- repaus la pat și căldură locală;
- ceaiuri diuretice calde.

► **Farmacoterapia durerii în dismenoreea primară** (durere pelvină difuză) cuprinde:

- antiinflamatoare nesteroidiene, în scopul reducerii biositezei de prostaglandine ocitocice (ibuprofen, diclofenac, indometacina etc), administrate în timpul ciclului, plus și minus 2 zile;
- antialgice – antispastice (metamilzol);
- contraceptive orale, deoarece s-a demonstrat că diminuează biosinteza de prostaglandine.

6.2.1.4. Durerea toracică

► **Farmacoterapia durerii în criza de angină pectorală** cuprinde: un coronarodilatator de urgență (nitroglicerina sublingual), repetat la 15-20 minute.

Cu toate că nitroglicerina este medicament non-OTC, farmacistul este obligat profesional să elibereze nitroglicerina unui pacient cu angină pectorală, pentru a-i salva viața:

- fie în regim de urgență (în criză);
- fie în caz de rețetă nereînnoită la timp.

► **Farmacoterapia de primă intenție în angină instabilă și infarct de miocard (IM)** trebuie să cuprindă:

- coronarodilatator (de ex: nitroglicerina sublingual), repetat la fiecare 5- 10 minute;
- antiagregant plachetar (acid acetilsalicilic, în doză mică de 150 sau 250 mg/zi);
- analgezic corelat cu intensitatea durerii (de ex.: Piafen® p.o. sau i.v.; Fortral® p.o. sau i.v.);
- tranchilizant (diazepam).

Cu toate că această medicație de primă intenție a IM nu face parte din categoria OTC, farmacistul este obligat să elibereze aceste medicamente, spre administrare de urgență, în vederea menținerii vieții bolnavului, până la intervenția de specialitate în spital.

Etapele primului ajutor în caz de ipoteză de angină instabilă sau IM:

- așezarea bolnavului în repaus (scaun, fotoliu, pat);
- apelarea serviciului de ambulanță;
- medicația specifică de primă intenție.

Acest prim ajutor prespitalesc poate fi salutar pentru viața bolnavului, având în vedere că statisticile semnalează faptul că, peste 60% din decesele prin IM se produc înainte de internare.

TABELUL 6.25

Diagnosticul farmacoterapeutic diferențial minimal al crizei de angină pectorală/ infarct de miocard

Parametru	Angina pectorală	Infarctul de miocard
Durerea	Moderată	Intensă
Nitroglicerina sublingual	Cedează în 20 minute	Nu cedează în 20 minute și se intensifică

6.2.2. Farmacoterapia simptomelor asociate, în durere

► **Voma** ce poate însoți durerea (de ex.: în colica biliară, dispepsie de dismotilitate) se tratează cu antiemetice:

- diverse: proclorperazina (Emetral®), tietylperazina (Torecan®), prometazina (Romeran®);
- de tip propulsive gastrice: metoclopramid sau domperidon (Motilium®).

Posologie:

Metoclopramid p.o.:

- la adult, 10 mg x 2-4/zi;
- la copii, de 3-14 ani, 2-5mg x 1-3/zi;
sub 3 ani și sugari, 0,5mg/kg/zi, fracționat la 6-8 ore.

Aceste antivotomitive nu constituie medicamente OTC. Pot fi eliberate câteva doze, în sistem de urgență.

În greață și vomă ușoară, pot fi recomandate: *carminative vegetale* (melisa, fenicul, anason, menta), în ceaiuri sub formă de infuzii.

7. CONSTIPAȚIA

Constipația este un simptom reprezentat de întârzierea tranzitului intestinal, cu scaune la intervale de timp mai mari față de normal (sub 3/ săptămână), fecale în cantitate mică și de consistență crescută, dificultate de defecație.

Constipația *habituală (idiopatică)* este foarte frecventă, fiind considerată o boală a sedentarismului și alimentației superrafinate la care este supusă societatea modernă. Frecvența este mai ridicată la femei și la vârstnici.

7.1. CONSULTAȚIA MINIMALĂ

7.1.1. Aspecte generale

Cauzele constipației sunt foarte variate: alimentare, anatomice, neurovegetative, endocrine, nervoase, medicamentoase.

Cauzele constipației

Categorie	Cauze
Habituale	Scăderea aportului de fibre alimentare Reducerea consumului de lichide Nerespectarea orarului de defecație Sedentarismul
Anatomice și mecanice	Distonii neurovegetative cu hipertonie simpatică Slăbirea musculaturii abdominale, leziuni perianale, leziuni ale colonului, stricturi, boala Hirschsprung, tumori, rectocel, prolaps rectal
Tulburări endocrine	Hipotiroidism, hiperparatiroidism, diabet zaharat
Boli nervoase	Boala Parkinson, paralizie, scleroză în plăci, leziuni ale nervilor pelvini

TABELUL 7.1 (continuare)

Categorie	Cauze
Medicamente	Analgezice opioide Antiacide Anticolinergice Blocante de calciu Diuretice Narcotice

Constipația se poate manifesta simptomatic în boli ce antrenează reducerea tranzitului intestinal.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut între constipația habituală și constipațiile secundare altor boli. În cazul ipotezei de constipație secundară, farmacistul trebuie să recomande pacientului prezentarea la medic, pentru consult și investigații.

7.1.2. Constipația habituală

Diagnosticul pozitiv de constipație habituală poate fi pus, pe baza anamnezei privind circumstanțele instalării și particularitățile scaunelor.

TABELUL 7.2

Manifestările clinice ale constipației

Numărul de scaune: sub 3 scaune pe săptămână
Dificultăți excesive la defecație
Cantitatea scaunelor: sub 100-200 g/zi
Cresțerea consistenței scaunelor
Senzația de disconfort abdominal
Dureri abdominale difuze
Senzația de distensie abdominală

Complicațiile constipației pot fi:

- intestinale (fisuri rectale sau anale cu sângerări, hemoroizi durezoși, rectite, ocluzie prin fecalom);
- extraintestinale (hernii inghinale, hernii hiatale, infecții urinare, astenie consecutivă absorbției toxinelor colibacilare, datorită stazării în intestin).

7.2. FARMACOTERAPIA OTC, ÎN CONSTIPAȚIE

Tratamentul constipației habituale cuprinde:

- tratament igienico-dietetic;
- tratament medicamentoos.

Farmacistul trebuie să sfătuiască pacientul ce suferă de constipație habituală să aplice și să respecte tratamentul igienico-dietetic.

Farmacistul poate să recomande laxative sau purgative, în produse OTC, pentru căile p.o. sau intrarectal.

► **Tratamentul igienico-dietetic** are ca obiective:

- respectarea orarului de defecație;
- regim alimentar cu cereale, legume, fructe, bogat în fibre vegetale (normal 20 g fibre/zi; 1 g fibre nedigerabile reține cca 20 g apă); piure de fructe, la copii;
- dietă bogată în lichide;
- combaterea sedentarismului ce favorizează întârzierea tranzitului intestinal, prin mișcare (plimbări de cca. 1 oră zilnic, exerciții fizice).

TABELUL 7.3

Conținutul în fibre al unor alimente

Alimentul	Porția	Fibre (g/porție)
Tărâțe de grâu	35 g	10
Tărâțe de ovăz	35 g	4
Lințe	½ cană	15,8
Fasole boabe	½ cană	6,2
Mazăre	½ cană	3,9
Morcovi	½ cană	3,2
Varză	½ cană	2,8
Cartofi	½ cană	2
Banane	o banană	3,8
Portocale	o portocală	3,8
Mere	un măr	2,8

Atenție! Pâinea diferă în conținutul de fibre, astfel că necesarul zilnic de 20g fibre este cuprins în cca 10 felii de pâine integrală, 12 felii de pâine neagră, 18 felii de pâine albă.

► **Tratamentul medicamentos cu laxative sau purgative** se instituie atunci când tratamentul igienico-dietetic singur nu a fost eficient.

Indicațiile laxativelor sunt: constipație cronică; ușurarea defecației la bolnavii cu risc, la care trebuie evitat efortul (cardiovasculari, hernie inghinală, fisuri anale, hemoroizi, colon iritabil, rectocolită hemoragică, bolnavi la pat etc).

Indicațiile purgativelor sunt: constipație acută; intoxicații; după anihilmintice.

Timul optim de administrare este de regulă:

- seara, înainte de culcare, pentru laxative (un scaun cu consistență normală; latența = 8-12 ore);
- dimineața pe nemâncate (câteva scaune repetate, de consistență solidă, semisolidă și apoi apoasă, cu golirea completă a intestinului; latența = 2-6 ore; după efectul purgativ urmează 1-3 zile fără scaun).

Clasele de laxative și purgative (funcție de mecanismul de acțiune):

- Laxative de volum:

- fibre vegetale nedigerabile din cereale (tărâțe de grâu 15-30 g/zi, dimineața pe nemâncate, cu apă);
- polizaharide hidrofiele mucilaginose (ispaghula 3-4 g/zi);
- Purgative osmotice:
- săruri de magneziu (sulfat de magneziu în doză unică de 10-15 g, ca purgativ și doze de 5 g, ca laxativ);
- dizaharid sintetic (lactuloză ca laxativ, 10-30 g/zi pentru adult și 2,5 - 7,5 g pentru copii);
- macrogoli (M 4000, 10 g x 3-4/zi; doze de întreținere 10 g x 1-2/zi);

• Laxative emoliente și lubrefiante:

- tensioactive (docusat 50 mg x 1-3/zi);
- ulei de parafină 15-30 ml odată, seara la culcare sau în produsul Paragel, gel 80,9% câte 1-3 linguri/zi seara pentru adult și 1-3 lingurițe/zi pentru copii de 1-15 ani;

• Purgative iritante de contact, stimulante ale peristaltismului intestinal:

- ulei de ricin în doză unică de 15-30 ml pentru adulți, 5-15 ml pentru copii peste 2 ani și 1-5 ml pentru copii de 1-2 ani;
- antrachinone (din crușin sau senna) în doză unică seara;
- derivați de difenilmetan (bisacodil 5-10 mg/zi, fenolfaleină 30 mg odată);
- Laxative de uz rectal:
- glicerină supozitoare;
- ulei de parafină 200-300 ml, în microclisme.

De elecție: laxativele și purgativele de volum, osmotice, emoliente și lubrefiante.

De rezervă: purgativele iritante de contact, stimulante ale motilității intestinale (antracenoizide, bisacodil, fenolfaleină), prescrise în doză unică sau în tratament de foarte scurtă durată.

Laxativele de uz rectal (glicerină în supozitoare, ulei de parafină în elisme) sunt indicate în: fecaloame.

Personalizarea tratamentului cu laxative și purgative se face în contextul fiziologic, patologic și farmacoterapeutic al pacientului.

Exemple:

- *La mama ce alăptează*, sunt CI purgativele iritante stimulante ale peristaltismului intestinal, ce se absorb la mamă și se secretă în laptele matern, provocând diaree la sugar (cum sunt antracenoizidele din scoarța de crușin și fenolfaleina);

- La femeia gravidă și cea care alăptează, se pot recomanda laxative ce nu se absorb: pe cale intrarectală, cum sunt glicerina în supozitoare și uleiul de parafină (în gelul Paragel®);
- p.o., cum sunt tărâțele de grâu (în comprimate Diom-Fibra®), macrogol 4000 (în pulbere pentru soluție buvabilă Forlax®);

Contraindicații și precauții:

- Laxativele și purgativele sunt contraindicate în urgențe abdominale (apendicită acută, peritonită, obstrucție intestinală);

- Abuzul de laxative-purgative (în special purgative iritante) este contraindicat, deoarece poate induce *boala laxativelor* (colită severă, pierderi de apă, electroliți și vitamine, deshidratare cu scădere ponderală, astenie consecutivă hipokalemiei) și *colon catartic* (leziuni histologice profunde, chiar la nivelul plexului mienteric);

- Laxative-purgative iritante de contact antracenoizide (senna, crușin) sunt contraindicate la copii sub 5 ani, gravide, alăptare; maxim 10 zile, la vârstnici;
- Uleiul de parafină p.o. nu trebuie utilizat timp îndelungat, în constipația cronică, deoarece poate genera parafinoame;
- *Prudență* se impune la cardiaci, privind automedicația prelungită cu laxative-purgative, deoarece aceasta creează hipokalemie, crescând toxicitatea cardiotonicelor.
- În situații de constipație prelungită, se pot face clisme (cu condiția absenței unei ipoteze de constipație secundară unei urgențe medicale sau chirurgicale, cum ar fi o ocluzie intestinală).
- În cazurile în care tratamentul igienico-dietetic și farmacoterapia nu au fost eficiente, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului.

► **Educația terapeutică și farmacoterapeutică a bolnavului** cu constipație habituală cronică este extrem de importantă și urmărește ca bolnavul să dobândească cunoștințe privind:

- Factorii ce pot favoriza tranzitul intestinal lent (nerespectarea orarului zilnic de defecație, alimentația săracă în fibre vegetale, consumul redus de lichide, sedentarismul);
- Manifestările clinice ce însoțesc constipația (numărul de scaune redus sub 3 săptămânal, cantitatea scaunelor scăzută iar consistența crescută, defecație dificilă, disconfort și distensie abdominală, dureri abdominale difuze, cefalee, amețeli, transpirații, chiar tulburări cardiace);
- Măsurile igienico-dietetice ce se impun (respectarea orarului reflexului de defecație; alimentație cu cereale, legume și fructe ca prune, smochine, curmale, mere etc, care să asigure cca 20 g fibre vegetale zilnic; exercițiu fizic cca 1 oră zilnic);
- Tratamentul laxativ sau purgativ personalizat, ce poate fi urmat, în insuficiența tratamentului igienico-dietetic; mecanismul de acțiune, modul de administrare, reacțiile adverse, precauțiile și contraindicațiile, precum și evitarea abuzului; pacienții trebuie încunștințați asupra discoloțiilor urinii, în cazul purgativelor cu antracenoizide din senna sau crușin (galben-brun în urina acidă și roz în urina alcalină);
- În absența eficienței tratamentelor igienico-dietetic și medicamentos, importanța și necesitatea consultului medical, în scopul investigației și depistării unei eventuale boli organice care poate sta la originea constipației;
- Complicațiile constipației ce pot fi: intestinale (fisuri anale, hemoroizi, rectite, ocluzie prin fecalom) sau extraintestinale (hernii inghinale, hernii hiatale, infecții urinare).

8. DIAREEA ACUTĂ ȘI CRONICĂ

Diareea este definită ca eliminarea frecventă a unor scaune de consistență scăzută, în cantitate mare (mai mult de 3 scaune pe zi și mai abundente de 200g pe zi).

Diareea poate fi: acută și cronică (diareea este de durată mai mare de 3 săptămâni la adult și de 4 săptămâni la copil).

Diareea este un simptom frecvent. Este mai frecvent la copil, și în special la nou-născut, sugar și copilul mic.

Diareea severă și prelungită are consecințe grave și trebuie combătută.

Diareea poate fi provocată de foarte numeroși factori (infecțioși și neinfecțioși) și poate fi întâlnită în anumite boli intestinale. Cauzele diareei trebuie diagnosticate corect și tratate corespunzător.

8.1. CONSULTAȚIA MINIMALĂ

8.1.1. Aspecte generale

Cauzele diareei sunt numeroase: alimentare, funcționale, infecțioase, parazitare, inflamatorii, endocrine, organice.

Diareea reprezintă un simptom în boli intestinale grave, ca: boala Crohn, colonul iritabil, rectocolita ulcero-hemoragică (colita ulceroasă), tumori carcinoidale intestinale.

La nou-născut diareea poate fi cauzată și de o intoleranță congenitală la sucroză și în acest caz diareea este declanșată la introducerea cealului îndulcit cu zahăr și sucurilor de fructe.

TABELUL 8.1

Factorii cauzali ai diareei

Factori	Exemple
Alimentari	Supraalimentație, distensia gastrică, alimente greu digerabile, bogate în celuloză, fructe și legume crude
Funcționali	Aclorhidria, hiperclorhidria, sindromul Zollinger-Ellison, insuficiența pancreatică, malabsorbția, deficitul de lactază, colonul iritabil
Virusuri	ECHO, Coxsackie, adenoviroze, enteroviroze
Bacterii	Stafilococul, Streptococul, Enterococul, E.coli, Enterobacter, Clostridium perfringens, Shigellele, Salmonellele, Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica, Clostridium difficile, Vibriionul holerici
Fungi	Candidoza, actinomicoza
Paraziți	Amibiaza, giardioza, trichineloză, strongiloidoza
Inflamatori	Boala Crohn, rectocolita ulcero-hemoragică
Endocrini	Hipertiroidism, hipoparatiroidism, boala Addison
Organici	Tumoriile carcinoidale, cancerul gastric, polipoza rectocolică, fistulele gastro-jejunocolice, rezecții intestinale întinse
Medicamentoși	Purgative, prokinetice, antibiotice cu spectru larg etc.

Particularitățile diareei (debut, condiții de apariție, caracteristicile scaunelor) pot fi indicate pentru diagnosticul etiopatogenic. *Exemplu:* o diaree cu sânge și puroi trimite spre o ipoteză de dizenterie (în caz de diaree acută) sau spre o rectocolită ulcero-hemoragică (în caz de diaree cronică).

TABELUL 8.2

Particularitățile diareei și tipurile de diaree corespunzătoare

	Particularitate	Tipul de diaree (exemple)
Debutul	Brutal Progresiv	Diarei infecțioase Diarei organice
Condiții	Căldorie Alimente suspecte Medicamente Stres psihic	Diareea căldurii Toxinfectiile alimentare Purgative, prokinetice Diaree de motilitate
Numărul scaunelor	Mare	Diareile infecțioase
Volumul	Redus Abundent	Diareea osmotică Steatoor
Aspectul	Redus Omogen Scibale	Diarei organice Diarei osmotice Diarei de motilitate
Culoarea	Sânge, puroi Galbenă Maron-deschis Maron-închis Verzui Ca păcura	Dizenterie Steatoor Fermentație Putrefacție Afecțiuni biliare Melenă
Orarul	Matinal Postprandial	Diarei funcționale Diarei osmotice

Semnele și simptomele asociate diareei pot fi abdominale și extraabdominale și reprezintă informații esențiale pentru stabilirea diagnosticului etiopatogenic.

Exemple:

- asocierea diareei cu febra indică o diaree infecțioasă acută sau cronică, precum și o diaree inflamatorie în cadrul bolii Crohn sau rectocolitei ulcerohemoragice;
- asocierea diareei cu grețuri și vărsături incoercibile, stare generală alterată și chiar stare de șoc cu colaps sugerează o toxinfecție alimentară;
- un sindrom diareic cu scaune diareice cu mucus, sânge și puroi, însoțite de tenesme și colici abdominale trimite spre ipoteza de dizenterie microbiană (cu o specie de Shigella) sau amibiană de import (cu Entameba histolitica).

TABELUL 8.3

Semnele și simptomele asociate în diaree și bolile corespunzătoare

Localizarea	Semne și simptome	Boli (exemple)
Abdominală	Colici abdominale	Diareea episodică
	Dureri în fosa iliacă dreaptă	Boala Crohn
	Dureri epigastrice	Sindromul Zollinger-Ellison
	Dureri în fosa iliacă stângă	Colonul iritabil
	Balonări abdominale	Intoleranțe alimentare

TABELUL 8.3 (continuare)

Localizarea	Semne și simptome	Boli (exemple)
Abdominală (continuare)	Agitație abdominală	Diaree de motilitate
	Zgomote hidroaerice	Diarei osmotice
	Grețuri și vărsături	Toxinfectiile alimentare
	Tenesme	Dizenterie
Extraabdominală	False nevoi	Cancerul rectal
	Febră	Toxinfectiile alimentare
	Deshidratare	Diarei prelungite
	Flush	Tumora carcinoidă
	Stare generală alterată	Toxinfectiile alimentare
	Colaps	Toxinfectiile alimentare

Complicațiile diareei sunt:

- deshidratarea;

- tulburările antrenate de deshidratare, funcție de severitatea acesteia.

Deshidratarea este principala complicație pe care o provoacă diareea, prin pierderile de apă și electroliți. Deshidratarea poate fi grăbită în cazul asocierii diareei cu voma și febra.

Tulburările antrenate de deshidratare sunt în funcție de gradul dehidratării. Deshidratarea severă, peste 15% poate provoca tulburări majore, până la convulsii, comă și moarte.

În consecință, la consultație trebuie acordată atenție specială semnelor clinice generale de deshidratare (sete, cantitatea redusă a urinei, uscăciunea mucoaselor, febră etc), în vederea stabilirii gradului de deshidratare.

În situații în care semnele clinice indică o stare gravă a bolnavului (ca o consecință a unui grad de deshidratare peste 5-10%), prima urgență devine tratamentul pentru oprirea pierderilor de apă și electroliți și paralel pentru reechilibrarea hidro-electrolitică și nu diagnosticul etiopatogenic ce necesită investigații paraclinice și timp în care starea bolnavului netratat poate deveni foarte gravă (mai ales în cazul copilului și vârstnicului).

TABELUL 8.4

Gradul de deshidratare și semnele clinice corespunzătoare, la copil

Gradul de deshidratare	Semne clinice
Sub 5%	Absente semnele clinice deosebite
5 – 10%	Febră, sete, ochii înfundați în orbite, fontanela deprimată, globii oculari hipotonici
10 – 15%	Febră mare, oligurie, hipovolemie, tahicardie, mucoasele uscate, tegumentele marmorate, pliu cutanat flasc cu aspect de "cârpă udă"
Peste 15%	Extremități reci și cianotice, tahicardie, polipnee, anurie, ochi fixi, pupile dilatate, convulsii, colaps, comă

Clasificarea clinică a diareilor cronice cuprinde: diarei cronice de natură funcțională și diarei cronice de natură organică.

TABELUL 8.5
Clasificarea clinică a diareilor cronice

Diarei cronice organice	
Diarei produse de tumorile tubului digestiv	Cancerul colon-rectal, cancerul gastric, tumorile carcinoidice
Diarei de cauză infecțioasă și inflamatorie	Boala Crohn, rectocolită ulcero-hemoragică, parazitozele intestinale, tuberculoza intestinală
Diarei cronice funcționale	
Diarei gastrogene	Gastrita atrofică, gastrectomia, sindromul Zollinger-Ellison
Diarei biliare, pancreatice și intestinale	Tulburări biliare, pancreatita cronică, tulburări intestinale cu malabsorbție (sprue nostras, sprue tropical, boala Wipple)
Diarei din afecțiunile colonului	Dispepsia de fermentație, dispepsia de putrefacție, colonul iritabil, abuzul de laxative

Diagnosticul etiopatogenic corect și complet permite instituirea unui tratament adecvat bolnavului și ca urmare cu eficacitate și siguranță maximă. Un astfel de diagnostic presupune: examenul clinic și investigațiile paraclinice necesare, solicitate de medic după caz (examen coprologic pentru diferențierea diareilor de fermentație, putrefacție, steatoree și deficit de digestie; examen coproparazitologic pentru certitudine de diaree parazitară; examen coprobacteriologic pentru diagnosticarea etiologiei infecțioase; rectosigmoidoscopie și coloscopie pentru investigarea bolilor intestinale ca boala Crohn, rectocolita ulcero-hemoragică, cancer de colon).

În diareea infecțioasă acută sau cronică (cu febră, frison), tratamentul etiologic trebuie început înainte de rezultatul coproculturii și antibiogramelor, empiric, cu chimioterapie antimicrobiană din clasa fluorochinolonelor.

8.1.2. Etapele culegerii informațiilor de către farmacist și asistenței farmaceutice, în diaree

Sunt următoarele:

- anamneza specifică pentru stabilirea particularităților diareii și simptomelor asociate;
- observarea unor semne asociate diareii (febră, stare generală alterată, hTA etc.);
- aflarea simptomelor și observarea semnelor clinice ale deshidratării (sete, oligurie, anurie etc.), ca indicii ale gradului de deshidratare;

- ipoteza de diagnostic etiopatogenic, pe baza analizei și sintezei informațiilor;
- decizia privind recomandarea consultului medical în vederea stabilirii investigațiilor paraclinice necesare, în cazul ipotezei unei diarei infecțioase sau parazitare sau a unei boli de bază severe (rectocolită hemoragică etc.);
- decizia privind recomandarea de internare în spital, în cazul sesizării unei deshidratări grave, cu stare generală alterată, cu deosebire în cazul copiilor;
- *în forme ușoare de diaree, recomandarea unui antidiareic OTC, personalizat pentru contextul pacientului și pentru o perioadă de timp corespunzătoare cazului;*
- *recomandarea unui preparat pentru rehidratare orală, dacă se constată semne de deshidratare ușoară sau moderată (sub 5-10%);*
- *recomandări privind regimul alimentar și regimul hidric;*
- *recomandarea unei medicații OTC, adecvată simptomelor asociate diareii (colici abdominale, vomă, febră etc.).*

Anamneza minuțioasă este deosebit de importantă pentru ipoteza de diagnostic etiopatogenic.

Sursele de informație ale farmacistului, în cazurile de diaree, pot fi:

- pacientul (anamneza și observația pacientului), în cazurile ușoare;
- aparținătorii (familie, rude, prieteni, colegi), în cazurile moderate și grave;
- date epidemiologice (epidemii în curs etc.).

Recomandarea spitalizării de urgență trebuie avută în vedere, în următoarele ipoteze:

- diarei infecțioase acute de import, de tip dizenterie (amebiană sau cu bacil dizenteric) și holeră (provocată de endotoxina bacilului holeric), indiferent de forma lor clinică;
- stare generală alterată, cu semne clinice care semnifică o deshidratare peste 10% (mai ales în cazul copiilor cu o rezistență scăzută).

8.2. FARMACOTERAPIA OTC, ÎN SINDROMUL DIAREIC

► **Tratamentul sindromului diareic** cuprinde:

- soluții de electroliți pentru rehidratare;
- medicație antidiareică (fiziopatogenică sau de substituție);
- medicație antidiareică etiotropă (antibiotice și chimioterapice antinfecțioase și antiparazitare intestinale);
- tratament igieno-dietetic;
- medicație adresată simptomelor asociate diareii (vomă, colici abdominale, febră).

Deshidratarea și diareea trebuie combătute chiar înainte de finalizarea diagnosticului etiopatogenic al sindromului diareic, pentru a preveni instalarea consecințelor deshidratării

În formele clinice ușoare, farmacistul poate să intervină, recomandând după caz: preparate orale pentru rehidratare, antidiareice fiziopatogenice, precum și medicație pentru simptomele asociate (antivomitive, spasmolitice, antipiretice), în produse OTC, pentru căile p.o. sau intrarectal.

► În diareea acută, farmacoterapia constă în:

- soluții de electroliți pentru rehidratare p.o., în volume corespunzătoare pierderilor;
- antidiareic fiziopatogenic sau/și etiologic, în cazuri de diaree acută prelungită peste 24 ore.

► În ipoteza unei diarei infecțioase în formă acută ușoară, farmacistul poate recomanda empiric, un produs OTC cu un chimioterapic antiinfecțios intestinal.

Exemple:

- furazolidona (spectru de activitate: E.coli, Enterococ, Salmonella, Shigella, Proteus, Trichomonas, Giardia, Entamoeba) în produse ca Furazolidon® compr. a 25 mg (copii) și 100 mg (adulti);
- *posologie p.o.: adulți 100 mg x 4/zi (la 6 ore), copii peste 5 ani 50 mg x 4/zi, 1-5 ani 25-33 mg x 4/zi, sub 1 an 8-16 mg x 4/zi; la copil 0,5 mg/kg/zi;*
- clorchinaldol (spectru de activitate: Enterococ, Candida, Trichomonas, Entamoeba) în produsele Clorchinaldol® compr. film. a 10 și 100 mg, draj. a 100 mg și Saprozan® draj. a 100 mg;
- *posologie p.o.: adulți 100-200 mg x3/zi (la 8 ore), copii 10 mg/kg/zi.*

Farmacistul mai poate să intervină cu sfaturi, privind tratamentul igienico-dietetic profilactic și curativ.

► Tratamentul igienico-dietetic prevede:

- În diareea acută:

- dietă fără solide, lapte, dulciuri concentrate, legume bogate în celuloză;
- se începe cu un regim hidric de 24 de ore (ceai de mentă și mușetel, supă de morcovi, zeamă de orez) și apoi se introduc treptat, cantități mici de alimente solide (carne slabă fiartă, brânză de vaci, ouă fierte tari, pâine prăjită);

- În diareea cronică:

- alimentația zilnică repartizată în 5-6 mese/zi, cu repaus postprandial de minim 30 minute;
- se evită alimente reci, legume bogate în celuloză, fructe crude, dulciuri concentrate, lapte, brânzeturi fermentate, afumături, carne grasă, condimente;
- se preferă orez, pâine prăjită, ouă tari, brânzeturi nefermentate, pește slab, carne slabă, soteuri de legume, fructe astringente (afine etc), compoturi slab îndulcite, sucuri neacidulate;
- *Postul alimentar* pe o durată de 2-3 zile poate rezolva diareile osmotice, dar nu și pe cele secretorii;
- *La sugar:* alimentație cu ceai și supă de morcovi; după 4 ore se reia treptat alimentația la sân.

8.2.1. Farmacoterapia antidiareică și de rehidratare

► Clasele de medicamente antidiareice (funcție de mecanismele de acțiune):

A. Antidiareice simptomatice-patogenice

- Antipropulsive și antisecretoare opioidergice;
- Antipropulsive parasimpatolitice (Anticolinergice);

- Adsorbante și protectoare (săruri de calciu, săruri de bismut, caolin, diosmectita, pectine);
- Astringente (derivați de acid tanic: tanalbin, tanigen, tanoform);
- Antiinflamatoare intestinale
- derivați de acid aminosalicilic (mesalazina = 5-ASA, sulfasalazina = salazosulfapiridina, olsalazina);
- corticosteroidi locali (budesonid).

B. Antidiareice de substituție

- Soluții de electroliți, pentru rehidratare;
- Enzime digestive (gastice, intestinale, pancreatice);
- Microorganisme antidiareice, sintetizatoare de acid lactic (Lactobacillus acidophilus, L. casei, Saccharomyces boulardii).

C. Antidiareice etiotrope

- Antinfecțioase și antiparazitare intestinale
- antibiotice (nistatina, naticina, colistina, rifaximin);
- chimioterapice (furazolidon, nifuroxazid, clorchinaldol, tiliquinol, tilbroquinol).

Antipropulsive și antisecretoare opioidergice:

- antipropulsive (agoniști ai receptorilor opioizi μ periferici intestinali): opiu, codeină, difenoxilat, difenoxin, loperamid;
- antisecretoare (inhibitor selectiv al encefalinazei intestinale): acetorfan.

Posologie:

- *Soluții de electroliți pentru rehidratare p.o.: 50 ml/kg/zi în deshidratare ușoară și 80 ml/kg/zi în deshidratare moderată; se bea în cantități mici, frecvent, un volum egal cu volumul pierdut prin scaun;*
- *Loperamid (Dissentien®, Imodium®, Loperamid®, Neo-enteroseptol®):*
 - diaree acută:
 - adulți, inițial 4 mg, apoi câte 2 mg repetat după fiecare scaun diareic (max. 16 mg/zi);
 - copii, 6-12 ani, inițial 2 mg, apoi câte 1 mg (max. 4 mg/zi la 6-8 ani și 6 mg/zi la 9-12 ani);
 - diaree cronică: adulți, 2 mg de 1-3 ori/zi; copii (peste 8 ani), 1 mg de 1-2 ori/zi;
- *Bismut subsalicilat (Pink Bismuth®):* (p.o.): pe stomacul gol, cu ½ h înainte de masă, aprox. 250 mg o dată, repetat de 2 ori/zi (dimineata și seara) sau aprox. 500 mg într-o priză unică zilnică; Limitele posologice maxime sunt: max. 4 g/zi cu durată limitată de timp; max. 1-2 luni, la doze eficiente mici;
- *Diosmectita (Smecta®):* plicuri a câte 3 g diosmectită; 1 plic se suspendă în 1/2 pahar cu apă;
- diaree: adulți, 3 plicuri/zi; copii 0-1 an, 1 plic/zi; copii 1-2 ani, 1-2 plicuri/zi; copii peste 2 ani, 2-3 plicuri/zi;
- sindromul colonului iritabil, 3 plicuri/zi, 1 săptămână, apoi 2 plicuri/zi, 3 săptămâni; cura se poate relua la nevoie.

De elecție:

- Antidiareice antipropulsive opioidergice periferice (loperamid), în diaree acută (prelungită peste 24 ore) sau cronică, cu fiziopatogenie de hiperfuncție intestinală motorie (fără simptomatologie de diaree infecțioasă sau parazitară);

- Săruri de bismut (subsalicilatul de bismut), în diaree de putrefacție;
- Săruri de calciu (carbonat de calciu), în diaree de fermentație;
- Microorganisme antidiareice ca *L. acidophilus* și *L. casei* (*Ecoflorina*®), *Enterolactil*®, *precum și Saccharomyces boulardii* (*Flonivin*®), în diaree de dismicrobism intestinal secundar antibioterapiei;
- Antiinflamatoare intestinale (mesalazina, sulfasalazina), în sindromul diareic hemoragic din rectocolita hemoragică.

► Contraindicații și precauții:

- Sunt *CI* antidiareicele antipropulsive (opioidergice, parasimpaticolitice) în următoarele cazuri de diaree:
 - diaree infecțioase și parazitare, deoarece prelungesc stagnarea bacteriilor și paraziților în intestin și febra;
 - diaree de dismicrobism intestinal secundar tratamentului cu antibiotice cu spectru larg, întrucât pot favoriza efectele toxice.

► Educația terapeutică și farmacoterapeutică a bolnavului cu diaree cronică este extrem de importantă și urmărește ca bolnavul să dobândească cunoștințe privind:

- Factorii cauzali ai diareei (abuzul de medicamente laxative sau prokinetice etc);
- Manifestările clinice ale diareei cronice;
- Complicațiile diareei cronice; pericolul deshidratării;
- Investigațiile paraclinice în sindroamele diareice;
- Tratamentul diareei cronice:
 - tratamentul medicamentos (simptomatic și etiologic al bolii de bază), modul de administrare, reacțiile adverse de semnalat;
 - tratamentul igienico-dietetic și importanța acestuia;
 - evitarea alimentelor ce pot provoca diaree;
 - consumarea alimentelor constipante (orez, ouă tari, brânză de vaci degresată, pâinea prăjită, carnea slabă, afinele etc);
- Controlul medical periodic și importanța acestuia.

8.2.2. Farmacoterapia simptomelor asociate diareei

- **Voma** ce poate însoți diareea (de ex.: în toxinfecțiile alimentare) se tratează cu antiemetice ce nu au efect propulsiv gastro-intestinal: proclorperazina (*Emetral*®), tietilperazina (*Torecan*®), prometazina (*Romegan*®);
Atenție! În voma din sindroamele diareice sunt *CI* antivomitivale din clasa chimică a benzamidol (*metoclopramid* și *domeperidon*) deoarece au și efect propulsiv gastro-intestinal și facilitează diareea.
 Antivomitivale nu constituie medicamente OTC. Pot fi eliberate câteva doze, în sistem de urgență.
 În greață și vomă ușoară, pot fi recomandate: *carminative vegetale* (melisa, fenicul, anason, mentă), în ceaiuri sub formă de infuzii.

- **Colica abdominală** ce poate însoți diareea (de ex.: diareea episodică) se tratează cu:

- antispasice parasimpaticolitice (atropina, butilscopolamoniu etc.) sau antispasice musculotrope (papaverina, drotaverina);
 - analgezice – spasmolitice (metamizol).
- Antispasicele cu mecanism parasimpaticolitic nu constituie medicamente OTC. Farmacistul poate să recomande și să elibereze personalizat produse OTC cu:
- antispasice musculotrope, ca drotaverina (*No-Spa*®, *Spasmocalm*®) sau papaverină în doză redusă de 50 mg;
 - analgezice – spasmolitice, ca metamizol singur (*Algocalmin*®, *Algoremin*®, *Algozone*®, *Alindor*®, *Analgin*®, *Nevralgin*®, *Novalgin*®, *Novalmin*®, *Novocalmin*®, *Remalgin*®, *Sintocalmin*®) sau în asocieri (de ex.: metamizol + drotaverină + cafeină în *Quarelin*®).

9. ÎNGRIJIREA UNEI PLĂGI

Tratamentul unei plăgi depinde de: natură, localizare, vechime și complicații.

Tratamentul plăgii cuprinde:

- tratament antiinfecțios;
- tratament chirurgical;
- hemostaza provizorie;
- profilaxia tetanosului.

Îngrijirea unei plăgi reprezintă o activitate de prim ajutor, la care farmacistul este chemat să intervină, în special în condițiile în care un cabinet medical nu se află în apropiere.

TABELUL 9.1

Etapele îngrijirii unei plăgi (după Restian A., 2001)

Toaleta și dezinfectia tegumentelor din jurul plăgii	dacă este acoperită cu haine, se descoperă plaga; dacă plaga se află într-o zonă păroasă, se începe cu tunderea părului din zona respectivă; după aceea se procedează la spălarea tegumentelor din jur cu apă și săpun; apoi se degresează tegumentele din jur cu eter sau cu benzină; apoi se procedează la dezinfectia tegumentelor din jur cu tinctură de iod și cu alcool; dezinfectia tegumentelor din jur se face prin mișcări spirale din apropierea plăgii spre exterior; dezinfectia tegumentelor din jur se face cu ajutorul unorampoane de vată sau comprese sterile care sunt înmuiate cu dezinfectant și manevrate cu ajutorul unei pense.
--	--

TABELUL 9.1 (continuare)

Toaleta și dezinfecția plăgii	dacă în plagă se află corpi străini, se va proceda la înlăturarea lor; dacă în plagă se află țesuturi necrozate, se va proceda la înlăturarea lor; apoi se va proceda la toaleta plăgii printr-un jet de apă sterilă sau ser fiziologic steril; apoi se va proceda la dezinfecția plăgii prin turnarea unor substanțe antiseptice, cum este cloramina 0,2-0,4% sau permanganat de potasiu 1/4000, sau apă oxigenată 3%; apoi se va face tamponarea ușoară a plăgii cu comprese sterile, nu se va tampona plaga cu vată; nu se vor turna nici un fel de substanțe lichide în plăgile penetrante; în cazul plăgilor penetrante se face o tamponare superficială a plăgii cu comprese sterile înmuiate în antiseptic.
Hemostaza provizorie	în cazul unor plăgi hemoragice, se va proceda de urgență la hemostaza provizorie; hemostaza hemoragiei capilare se face prin acoperirea plăgii cu comprese sterile și aplicarea unui pansament compresiv; hemostaza din hemoragia arterială se poate face prin compresia digitală, prin compresia unor puncte de elecție, sau prin aplicarea unui garou.
Sutura plăgii	sutura primară se face numai în plăgile liniare, curate, care nu conțin corpi străine sau țesuturi distruse sub tegument; este contraindicată sutura primară a plăgilor vechi, penetrante, cu margini anfractuoase, murdare cu pământ, sau care conțin țesuturi mortificate; sutura plăgilor se face cu fire chirurgicale, sau agrafe Michel; după ce plaga a fost îngrijită, se procedează la apropierea marginilor cu ajutorul unor pense apoi se procedează la coaserea marginilor sau la aplicarea agraferlor; coaserea plăgii se face cu ajutorul unui ac curb, sau a unui ac Reverdin; se pot efectua mai multe tipuri de suturi, așa cum ar fi sutura cu puncte separate, sutura continuă, sau sutura în U; aplicarea agraferlor Michel se face cu ajutorul unei pense, după ce marginile plăgii au fost apropiate.

TABELUL 9.1 (continuare)

Anestezia locală	în cazul unor plăgi mari, care necesită înlăturarea unor corpi străine, sau a unor țesuturi necrozate, este necesară anestezia locală; anestezia locală se poate face prin infiltrația cu novocaină 1% sau xilină 0,5%; pentru efectuarea anesteziei locale se folosește un ac foarte subțire, substanța poate fi injectată intradermic și progresiv în țesuturile subtegumentare; anestezia locală este contraindicată la alergici deoarece poate da reacții anafilactice foarte grave și de aceea trebuie efectuat testul de toleranță la novocaină.
Acoperirea plăgii	după ce a fost îngrijită, indiferent dacă s-a efectuat sutura sau nu, se va proceda la acoperirea plăgii; plaga va fi acoperită cu comprese sterile compresele trebuie să depășească cu 2-3 cm marginile plăgii; uneori este necesară aplicarea peste compresele sterile, a unui strat de vată sterilizată pentru a facilita resorbția lichidului din plagă.
Fixarea pansamentului	fixarea pansamentului se poate face cu galifix, cu leucoplast, sau prin bandajare, în funcție de mărimea plăgii și regiunea afectată; bandajele pot fi circulare, oblice, în spirală, încrucișate, recurente, în formă de evantai, în formă de spic de grâu ș.a.m.d.

CAPITOLUL VIII

EDUCAȚIA TERAPEUTICĂ ȘI FARMACOTERAPEUTICĂ A PACIENȚILOR

Aurelia Nicoleta Cristea, Diana Simona Negru

1. **Reguli generale – 273**
 - 1.1. Reguli aplicabile la toate medicamentele – 273
 - 1.2. Reguli aplicabile medicamentelor eliberate fără prescripție medicală (OTC) – 274
 - 1.3. Reguli aplicabile medicamentelor eliberate pe bază de prescripție medicală (rețetă, ordonanță) – 275
2. **Reguli raportate la starea fiziologică particulară – 275**
 - 2.1. Sexul – 275
 - 2.2. Sarcina și perioada perinatală – 276
 - 2.3. Perioada alăptării – 276
 - 2.4. Nou – născutul și copilul mic – 276
 - 2.5. Copilul – 277
 - 2.6. Subiectul vârstnic – 277
3. **Reguli raportate la starea patologică – 277**
 - 3.1. Insuficiența renală – 278
 - 3.2. Insuficiența hepatică – 279
 - 3.3. Terenul alergic (Atopie, sensibilizare, alergii) – 279
 - 3.4. Afecțiuni cardiovasculare – 279
 - 3.4.1. Hipertensiunea arterială – 279
 - 3.4.2. Cardiopatia ischemică – 280
 - 3.5. Afecțiuni respiratorii – 281
 - 3.6. Afecțiuni digestive – 281
 - 3.6.1. Ulcerul gastric și duodenal – 281
 - 3.6.2. Boala de reflux gastro-esofagian – 282
 - 3.6.3. Constipația cronică (habituală) – 283
 - 3.7. Diabetul zaharat – 283

Educația terapeutică și farmacoterapeutică a populației în general și a pacienților în special reprezintă un proces esențial pentru optimizarea complianței și rezonanței pacientului la metoda terapeutică și la farmacoterapia științifică și rațională abordată de medic, crescând astfel semnificativ eficiența, siguranța și economia tratamentului, pentru individ și societate și reducând procesul farmacoepidemiologic, morbiditatea și mortalitatea în populație.

Educația farmacoterapeutică a pacienților, asupra automedicației cu medicamentele OTC (over the counter), reprezintă o soluție esențială, în vederea stopării consumului abuziv, neștiințific și irațional, al acestor medicamente eliberate fără rețetă medicală.

Educația farmacoterapeutică a pacienților crește rolul pacientului în utilizarea sigură a medicamentelor.

Un studiu întreprins pe 1034 pacienți britanici suferinzi de spondilită anchilozantă a evidențiat faptul că 47% au raportat RA serioase, asociate cu medicația. Ei au încriminat insuficienta informație primită și monitorizarea inadecvată de către medici (după Asscher A. W. și colab., 1995).

Educarea farmacoterapeutică a populației este solicitată din ce în ce mai frecvent și mai autoritar, chiar de către pacienți.

Bolnavii au nevoie de informații asupra raportului beneficiu/risc al medicamentelor prescrise, pentru a putea lua decizii informate privind tratamentul. Un procent în creștere de pacienți manifestă dorința de parteneriat în deciziile privind medicația. Studii efectuate în rândul unor categorii de bolnavi (de ex. bolnavi cu artrită reumatoidă severă), au arătat că unii dintre pacienți sunt pregătiți să accepte un risc, atunci când medicul lor curant le explică clar care este raportul beneficiu/risc al medicației (după Asscher A. W. și colab., 1995).

Tendința actuală a autorităților implicate în domeniul sănătății publice în țările din UE este de a educa populația să devină responsabilă pentru starea de sănătate și să practice autotratamentul și automedicația în mod responsabil. Astfel, autotratamentul devine o parte a sistemului de asistență de sănătate.

Automedicația responsabilă este definită ca fiind utilizarea rațională a medicamentelor destinate, etichetate și autorizate pentru autotratament și denumite medicamente OTC (Reinstein J., 1996). Ori această utilizare rațională este rezultatul educației terapeutice și farmacoterapeutice a populației.

Educarea terapeutică și farmacoterapeutică a pacienților cronici are o conotație specială și un rol deosebit de important în eficientizarea tratamentului și creșterii calității vieții bolnavului și de aceea trebuie desfășurată paralel cu activitatea de consiliere și supraveghere continuă ce se impune la această categorie de pacienți.

Educația terapeutică se adresează aparținătorilor, în cazul copiilor mici și al bolnavilor cu tulburări psihice.

Educarea terapeutică a populației și pacienților este o activitate ce revine în principal medicului. Farmacistul poate să-și aducă contribuția la educația terapeutică în privința măsurilor igienico-sanitare:

- recomandarea stilului de viață sanogenetic;
- importanța combaterii factorilor de risc;
- necesitatea regimului dietetic adecvat.

Educarea farmacoterapeutică reprezintă o activitate complexă și laborioasă, la care alături de medic, este chemat să contribuie substanțial și farmacistul.

Educația terapeutică și farmacoterapeutică trebuie să fie anticipată de *evaluarea pacienților* (privind: tipul de personalitate, nivelul de educație și capacitatea de însușire a cunoștințelor și deprinderilor necesare îngrijirii bolii), iar *planul de educație* este adaptat situației.

► **Metodele de educație terapeutică și farmacoterapeutică a populației** constau în:

- informațiile verbale date de medic și farmacist, în cadrul consultației și respectiv eliberării medicamentelor, precum și în conferințe publice;
- pliante, broșuri, ghiduri pentru pacienți, alte materiale scrise;
- educația în școli;
- programe de calculator și programe video;
- baze de date, pe internet (create de departamentele de sănătate și companiile de medicamente);
- informații media (televiziune, radio, reviste, ziare);
- dezvoltarea bazelor de date accesibile publicului larg, privind rezultatele studiilor postmarketing asupra medicamentelor nou intrate în terapeutică.

► **Locațiile și modalitățile activității de educare farmacoterapeutică a populației de către farmacist** sunt:

■ *În farmacia de comunitate:*

- în corelație cu activitatea de consiliere a pacientului, privind medicația eliberată pe bază de rețetă sau ca OTC;
- în întâlniri cu pacienții arondați farmaciei, organizate periodic, în sala de conferințe a farmaciei sau în alt local public;

■ *În spital:*

- în corelație cu activitatea farmacistului clinician de supraveghere a complianței bolnavului, la farmacoterapia prescrisă;
- în întâlniri cu bolnavii spitalizați, organizate în sala de conferințe a spitalului;

■ *În activitatea de îngrijire farmaceutică la domiciliu (home care).*

► **Regulile de educație farmacoterapeutică a populației instituite de către farmacist se axează pe trei direcții:**

- Regulile generale privind consumul de medicamente;
- Regulile particulare privind consumul de medicamente, raportate la o anumită stare fiziologică;
- Regulile particulare privind consumul de medicamente, raportate la o anumită stare patologică.

1. REGULI GENERALE

Regulile generale se referă la trei categorii de medicamente:

- toate medicamentele;
- medicamente eliberate fără prescripție medicală (OTC);
- medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală (rețetă, ordonanță).

1.1. REGULI APLICABILE LA TOATE MEDICAMENTELE

Sunt următoarele:

- Consultarea de către pacient a unui medic sau farmacist, înainte de a lua un medicament (oricare, inclusiv OTC);

Regula este foarte strictă în cazul femeilor gravide și a celor ce alăptează;

- Semnalarea către medic sau farmacist a tuturor medicamentelor luate în prezent și recent;
- Luarea de către pacient numai a medicamentelor: fie prescrise de medic pe ordonanță, fie OTC consultate de farmacist;
- Informarea pacientului corectă și completă asupra medicației prescrise de medic sau medicamentelor OTC recomandate de farmacist (doze, ritm, orar, durată, mod particular de administrare, precauții raportate la alimentație, alcool și tutun, RA prezivibile de semnalat imediat, modul de sistare a tratamentului); de **ex:** modul special de administrare a bifosfonaților antiosteoporotici);
- Administrarea medicamentelor per os, strict cu apă plată. Alte băuturi (apa minerală carbo-gazoasă, sucurile de fructe, cola, berea, vinul, ceaiurile, laptele etc.) pot interfera cu medicamentele și efectul acestora. *Atenție! Este total contraindicat sucul de grapefruit*, pe parcursul unui tratament medicamentos, deoarece, consumat cronic (250 ml/ 12 ore), devine inhibitor pentru enzimele de biotransformare ale multor medicamente și poate induce efecte de supradozare a acestora;
- Evitarea medicamentelor, înainte și în timpul activităților ce necesită vigilență ridicată, incluzând conducătorii auto; în mod special, sunt **CI:** deprimantele SNC (hipnotice, tranchilizante sau alte medicamente care au efect secundar sedativ) și medicamentele ce tulbură vederea (medicamentele adresate investigării fundului de ochi în oftalmologie, antiaglomerante și alte medicamente care au RA la nivelul ochiului);
- exemple:** antihipertensive cu efect sedativ (ca propranolol și clonidină); antiastmatice cu efect sedativ (precum ketotifen-Zaditen®);
- Complianța și rezonanța pacientului la tratamentul prescris de medic sau recomandat de farmacist sunt obligatorii pentru atingerea eficienței scontate;
- Conservarea medicamentelor în loc uscat și rece (la frigider, dacă este necesar) și nu la îndemâna copiilor;
- Aruncarea medicamentelor perimate (la data de expirare înscrisă pe ambalaj); aruncarea medicamentelor lichide (soluții, suspensii, siropuri etc), la sfârșitul tratamentului;
- Niciodată ca atare la pubelă! Preferabil a se aduce farmacistului pentru a fi distruse.

1.2. REGULI APLICABILE MEDICAMENTELOR ELIBERATE FĂRĂ PRESCRIPTIE MEDICALĂ (OTC)

Medicamentelor OTC (over the counter) li se aplică următoarele precauții:

- Nu se eliberează medicamente OTC pentru un copil sub un an;
- Consultarea de către pacient, a farmacistului, înainte de a lua un medicament OTC;
- Consilierea pacientului de către farmacist, în contextul fiziopatologic și farmacoterapeutic al pacientului, este garanția eficienței și securității tratamentului; de **ex.:** nu se recomandă și nu se eliberează OTC-uri (cu vitamine, minerale, acid acetilsalicilic etc) sub formă de preparate efervescente (conținând bicarbonat de sodiu), la un hipertensiv sub dietă hiposodată;
- Citirea atență de către pacient, a prospectului;
- Oprirea tratamentului dacă nu are efectul scontat și consultarea farmacistului sau medicului;
- Consultarea imediată a farmacistului sau medicului, la apariția unei reacții adverse;

- Nu se recomandă unei alte persoane, medicamentul indicat de către farmacist, pentru uzul personal.

1.3. REGULI APLICABILE MEDICAMENTELOR ELIBERATE PE BAZĂ DE PRESCRIPTIE MEDICALĂ (REȚETĂ, ORDONANȚĂ)

Sunt cele ce urmează:

- Informarea medicului asupra altor tratamente în curs, prescrise de către alți medici (de aceeași sau de specialități diferite) sau automedicație;
- Cunoașterea de către pacient a modului complet de administrare a medicamentelor (căi, doze, ritm, ore optime, precauții și contraindicații alimentare etc.), a medicamentelor ce nu trebuie întrerupte brusc, precum și a reacțiilor adverse (RA) prezivibile;
- Consultarea imediată a medicului sau farmacistului, la apariția unei RA;
- Nu se recomandă altei persoane medicamentul prescris de medic, pentru uz personal.
- Gestionarea bună a stocului de medicamente prescrise de medic, pentru a evita întreruperile tratamentului, în cazul bolnavilor cronici;
- Arondarea pacientului la o farmacie și prezentarea tuturor rețetelor la aceeași farmacie reprezintă o cale sigură de evitare a interacțiunilor între medicamentele prescrise pentru un pacient, pe rețete paralele sau consecutive. În farmacia respectivă va exista o bază de date completă, referitoare la istoria medicației pacientului și farmacistul va fi în măsură să-l consilieze pe pacient, în cunoștință de cauză.

2. REGULI RAPORTATE LA STAREA FIZIOLOGICĂ PARTICULARĂ

Starea fiziologică particulară se referă la: sex, sarcină și perioada perinatală, perioada alaptării, perioada neonatală (nou - născut), copil, vârstnic, particularități imuno - genetice (tip HLA, enzimepatii, boli genetice și autoimune ale receptorilor), tipologia psihoneuroendocrină (tipul adrenergic, opioid, canabinoid, dopaminergic, serotoninergic, histaminergic-atopic, corticosuprarenalian etc.).

2.1. SEXUL

- Prudență specială se impune la femeie, în perioada de activitate genitală;
- Medicamentele noi introduse în terapie sunt contraindicate la femeia fertilă, în mod special în cea de a doua parte a ciclului menstrual;
- În cazul unui tratament indispensabil, cu medicamente cunoscute a avea potențial teratogen, este necesară o metodă eficace de contracepție (de **ex.:** în cazul antitumeficelor, antiepileptice etc).

2.2. SARCINA ȘI PERIOADA PERINATALĂ

- Prudență specială se impune la femeia gravidă, în special în perioada embrionară (lunile 1-3), perioadă în care medicamentele cu potențial teratogen pot provoca malformații;
- Sunt contraindicate medicamentele cu risc sigur de teratogenitate;

exemple: antimetabolite (metotrexat-Antifolan[®], fluorouracil etc.), antiepileptice (fenitoina, carbamazepina-Tegretol[®], acid valproic-Depakine[®], Orfiril[®]), antidepresive (litium, amine tricele), anticoagulante cumarinice (warfarina-Orfin[®], acenocumarol-Trombostop[®]), benzodiazepine tranchilizante și hipnotice, hormoni steroizi (androgeni, estrogeni, progestative, glucocorticoizi doze mari), retinoizi (derivați de vitamina A) ca antipseuriazice (etretinat-Tigason[®], acitretin-Neotigason[®], CI cu 12 luni anterior fecundării) și antiacide (isotretinoin-Roaccutane[®], CI cu 4 săptămâni anterior);

- Medicamentele recent introduse în terapeutică sunt contraindicate în lunile 1-3;
- Prudență în perioada fetală (ultimele două trimestre), când tulburările sunt mai ales funcționale și pot surveni la fătus fără o supradoză a medicamentelor la mamă;
- exemple:** analgezice opioide (morfină etc.), anticoagulante cumarinice (warfarina-Orfin[®] etc.), antibiotice (aminoglicozide, cloramfenicol, tetraciline); hipnotice barbiturice (fenobarbital etc); sulfonamide antidiabetice (tolbutamida etc.);
- Prudență în timpul travaliului; de **ex.:** deprimantele SNC, inclusiv deprimantele respiratorii (morfinomimetice, barbiturice).

2.3. PERIOADA ALĂPTĂRII

- Sunt contraindicate medicamentele care inhibă secreția lăctată;
- exemple:** antispastice parasimpatolitice (atropina, butilscopolamina-Scobutil[®] etc.), contraceptive orale conținând estrogeni, diuretice;
- Sunt de asemenea contraindicate medicamentele care produc reacții adverse grave sau accidente, la sugari;
- exemple:** acid acetilsalicilic, analgezice opiacee, anticoagulante orale, antitirodine, antibiotice și chimioterapice (cloramfenicol, metronidazol, peniciline, tetraciline), glucocorticosteroizi etc.;
- Medicamentele contraindicate, dacă sunt strict necesare, pot fi administrate, în condițiile întreruperii alăptării, pe o perioadă stabilită în funcție de medicament; de **ex.:** pentru metronidazol (antitricomonazic) se întrerupe alăptatul la sân, trei zile (= 5 T1/2) pentru o doză.

2.4. NOU – NĂSCUTUL ȘI COPILUL MIC

Nou-născutul (1 – 28 zile) și copilul mic (1 – 3 ani) prezintă particularități fiziologice care modifică major profilul farmacologic al medicamentelor. De aceea, farmacoterapia la aceste categorii trebuie recomandată de medic.

- **Precauție!** Nu se recomandă de către farmacist, medicamente OTC, pentru copil sub un an;

- Sunt contraindicate medicamentele noi - introduse în terapeutică;
- Sunt de asemenea contraindicate medicamentele care produc reacții adverse și accidente la nou - născutul; de **ex.** antibiotice (cloramfenicol, tetraciline, peniciline, aminoglicozide) etc.;
- Morfina este contraindicată până la doi ani;

2.5. COPILUL

Copilul (sub 15 ani) trebuie protejat de abuzul cu medicamente, fie prescrise de medic, fie din categoria OTC.

- Medicamentele noi introduse în terapeutică sunt contraindicate până la 15 ani;
- Prudență la durata tratamentului și repetarea frecventă a medicamentelor cu potențial imunosupresiv (antibiotice, corticosteroizi etc.);

2.6. SUBIECTUL VÂRSTNIC

Vârstnicul prezintă particularități fiziologice (hidrenie redusă, funcția enzimelor oxidazice microzomale și funcția renală diminuate etc), particularități ce pot modifica profilul farmacologic al medicamentelor, comparativ cu adultul. De aceea, posologia trebuie redusă în general, la vârstnic.

- La subiectul vârstnic (peste 70 ani), posologia trebuie redusă față de adult, în general și în special pentru medicamentele hidrofile (ca de **ex.** aminoglicozide), deoarece la vârstnic scade apa totală (hidremia și apa extracelulară);
- În cazul vârstnicului obez, la instituirea posologiei pentru medicamentele înalt lipofile (**ex.** benzodiazepine tip diazepam, beta-adrenolitice tip propranolol etc.), trebuie să se țină seama de greutatea reală;
- Supravegherea terapeutică trebuie instituită în cazul administrării medicamentelor ce pot provoca reacții adverse acute grave;

exemple: medicamente cardiovasculare, anticoagulante orale, medicamente cu acțiune asupra SNC (anticolinergice centrale etc.);

Atenție la anticolinergicele centrale, care produc la vârstnici, tulburări de memorie, confuzie, dezorientare și halucinații, ca o consecință a reducerii numărului de neuroni colinergici centrali.

3. REGULI RAPORTATE LA STAREA PATOLOGICĂ

Starea patologică trebuie discutată referitor la bolile frecvente, cu largă răspândire în populație, așa cum sunt: insuficiențele hepatică și renală, atonie și sensibilizare, astm bronșic și insuficiență respiratorie, boli cardiovasculare (cardiopatie ischemică, hipertensiune arterială), ulcer gastro-duodenal, reflux gastro-esofagian, constipație cronică, hipercolesterolemie, diabet etc.

Bolile cronice cu largă răspândire și mortalitate ridicată trebuie să facă obiectul unei educații terapeutice și farmacoterapeutice susținute, în paralel cu supravegherea continuă a pacienților.

► **Regulile de bază ce trebuie cunoscute de către pacientul cu o boală cronică** sunt următoarele:

- importanța prevenției crizelor și agravării bolii;
- obligativitatea tratamentului permanent și pericolul antrenat de abandonarea tratamentului;
- necesitatea controlului medical periodic, în vederea prevenirii și depistării precoce a complicațiilor și adaptării tratamentului în funcție de evoluția bolii;
- importanța supravegherii permanente a stării de boală, de către medic, farmacist și bolnavul însuși.

► **Informație de bază adresată populației peste 30 de ani:**

- Factorii de risc crescut pentru bolile cardiovasculare sunt: vârsta înaintată, sexul (frecvența cardiopatiei ischemice este de cca 8 ori mai mare la bărbați comparativ cu femeile, sub 45 de ani, protejate de hormonii estrogeni), tipul adrenergic A de personalitate (predispus la o reacție exagerată la stres), sedentarismul, fumatul (crește riscul de cardiopatie ischemică de 2-4 ori), cafeaua, alcoolul, alimentația hipersodată, hiperlipidică și hipercalorică, obezitatea abdominală (frecvența cardiopatiei ischemice este de 2-3 ori mai ridicată la obezi), hipercolesterolemia, stresul (prin eliberarea hormonilor de stres – adrenalină, ACTH etc. - care antrenează mobilizarea lipidelor și creșterea nivelului lor plasmatic).
- Trebuie cunoscute *lipidele periculoase* ce induc hipercolesterolemie și dislipidemii:
 - lipidele saturate animale;
 - lipidele polinesaturate în formă trans, rezultate din prelucrarea la cald a uleiurilor vegetale și margarinei.
- *Lipidele sanogenice* sunt cele polinesaturate în formă cis, care se află în uleiurile vegetale prelucrate prin presare la rece (preferabil uleiul de măsline).

3.1. INSUFICIENȚA RENALĂ

Insuficiența renală impune următoarele precauții și contraindicații farmacoterapeutice:

- Contraindicarea medicamentelor nefrotice;

exemple: aminoglicozide (streptomicina, kanamicina, gentamicina), cefalosporine în doze mari sau în asociere cu aminoglicozide sau diuretice (cefalotina, cefaclor, ceftributen, cefotaxim, ceftazidim), sulfamide cu eliminare rapidă (sulfafurazol-Neoxazol[®]), polimixine (colistina), tetraciclina perimată, citotoxice (cisplatin, doxorubicina, daunorubicina-Daunoblastina[®]), săruri de calciu, săruri de litiu, vitamina D (în exces) etc.;

- Reducerea posologiei medicamentelor epurate majoritar renal, funcție de gradul de insuficiență renală, exprimat în clearance-ul creatininei; de **ex.** digoxina;

- Precauții la administrarea medicamentelor cu risc crescut de majorare a consecințelor fiziopatologice ale insuficienței renale;

exemple:

- medicamente ce antrenează retenție hidrosalină: de **ex.** antiinflamatoarele nesteroidiene (ca fenilbutazona), precum și cele steroidiene;

- medicamente ce produc hiperkaliemie: de **ex.** diureticele antialdosteronice (spironolactona-Aldactone[®], amilorid, triamteren), antihipertensivele IEC (captopril, enalapril etc.) și antagoniștii AT-1 (candesartan etc.)
- Limitarea asocierilor medicamentoase.

3.2. INSUFICIENȚA HEPATICĂ

Insuficiența hepatică impune următoarele măsuri farmacoterapeutice:

- Contraindicarea medicamentelor hepatotoxice;

exemple: analgezice-antipiretice (paracetamol), antituberculoase (isoniazidă, rifampicină), antialergice fenotiazine (ca prometazina-Romergan[®]), antipsihotice fenotiazine (ca levomepromazina), antibiotice (eritromicina, ketoconazol, metronidazol) etc.;

- Contraindicarea medicamentelor cu mecanism și loc de acțiune la nivel hepatic; **ex.** anticoagulante orale (warfarina etc);
- Reducerea posologiei, pentru medicamentele cu epurare predominant hepatică: de **ex.** morfină, lidocaină, nifedipină, propranolol, digitoxină-Digitalina[®], teofilină și aminofilină-Miofilin[®];

3.3. TERENUL ALERGIC (ATOPIE, SENSIBILIZARE, ALERGII)

În atopie (predispoziție imunogenetică la alergii), sensibilizare și stări alergice sunt *contraindicate:* medicamentele cu potențial ridicat alergizant;

exemple: peniciline (ampicilina, penicilina G), sulfamide, pirazolone (propifenazona, metamizol-Algocalmin[®], Novalgin[®], fenilbutazona), acid acetilsalicilic, procaina (inclusiv în produsele de tip Gerovital[®] și Aslavit[®]), antihipertensive IEC (tip captopril și enalapril) etc.

Atenție! Paracetamolul-Eferalgan[®], Panadol[®] etc. poate da co-sensibilizare încrucișată cu procaina (inclusiv în creme sau loțiuni capilare), sulfamide, sulfoniluree.

3.4. AFECȚIUNI CARDIOVASCULARE

3.4.1. Hipertensiunea arterială

► **Tratamentul nefarmacologic** este indispensabil și constă în:

- modificarea stilului de viață antrenant de factori de risc;
- combaterea factorilor de risc (reducerea aportului de sare la 5-6 g/zi; renunțarea la alimentele bogate în colesterol și grăsimi saturate, excluderea fumatului și cafelei; reducerea consumului de alcool sub 30 g etanol/zi pentru bărbați și sub 15 g/zi pentru femei; evitarea sedentarismului; combaterea obezității; evitarea stresului);
- cultivarea factorilor sanogenetici (regim hiposodat; alimentație hipolipidică și hipocalorică; aport optim de K, Ca, Mg printr-o dietă bogată în legume, fructe și lactate; cultivarea exercițiului fizic ușor ca plimbare,

mers pe jos, timp de 30 - 60 min/zi; măsuri de gestionare a stresului prin psihoterapie și tehnici de relaxare).

► **Tratamentul farmacologic:**

- devine necesar când tratamentul nefarmacologic este insuficient;
- este permanent și nu trebuie abandonat, în cazul hipertensiunii arteriale esențiale;
- trebuie adaptat la gradul, grupul de risc și stadiul de HTA, precum și la evoluția bolii.

Medicamente contraindicate în HTA:

- excitantele SNC (cafeina, anorexigenele amfetaminice);
 - formele farmaceutice efervescente (care conțin substanțial bicarbonat de sodiu și încarcă organismul cu sodiu, contraindicat într-o dietă hiposodată).
- Controlul medical periodic și supravegherea continuă a bolnavului hipertensiv sunt obligatorii. Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale este vitală, având o valoare predictivă a riscului de evenimente cardiovasculare, mai mare decât controlul medical periodic.

3.4.2. Cardiopatia ischemică

► **Tratamentul nefarmacologic** este indispensabil și constă în:

- modificarea stilului de viață antrenant de factori de risc;
- combaterea factorilor de risc (renunțarea la alimentele bogate în colesterol și grăsimi saturate; excluderea fumatului și cafelei; reducerea consumului de alcool; evitarea sedentarismului; combaterea obezității și dislipidemiilor; evitarea stresului);
- cultivarea factorilor sanogenetici (alimentație hipolipidică și hipocalorică; practicarea exercițiului fizic ușor ca plimbare, mers pe jos, timp de 30 - 60 min/zi; măsuri de gestionare a stresului prin psihoterapie și tehnici de relaxare).

Tratamentul cardiopatiei ischemice impune paralel profilaxia și tratamentul bolilor ce pot contribui la agravarea cardiopatiei ischemice, așa cum sunt:

- ateroscleroza coronariană (responsabilă de peste 90% din cazurile de cardiopatie ischemică);
- HTA;
- diabetul zaharat.

► **Tratamentul farmacologic:**

- devine necesar când tratamentul nefarmacologic este insuficient;
- este permanent și nu trebuie abandonat;
- trebuie adaptat forme clinice de cardiopatie ischemică și evoluției bolii.

Medicamente contraindicate în cardiopatia ischemică: medicamentele tahicardizante.

Exemple:

- antiastmatice cu teofilină și miofilină (Miofilin® etc.);
- antihipertensive arteriolodilatatoare cu efect secundar tahicardizant ca de ex: alfa-1 adrenolitice (prazosin-Minipres® etc.), admise în asociere cu beta-adrenolitice.

3.5. AFECȚIUNI RESPIRATORII

Astmul bronșic

► **Tratamentul nefarmacologic** este important și constă în:

- igienizarea și la nevoie schimbarea mediului de viață și de muncă (în vederea evitării contactului cu alergenul specific și cu factorii agravatori);
- evitarea factorilor etiopatogenici (îndepărtarea alergenilor respiratori ca: praful de casă, părul de animale, polenul florilor, pulberii alergizante la locul de muncă; evitarea factorilor iritanți ca: praf, fum, fumatul, aer poluat, aer rece; evitarea răcelilor și infecțiilor pulmonare; evitarea efortului fizic exagerat; evitarea stresului);
- cultivarea factorilor sanogenetici (întreținerea curățeniei permanent, acasă și la locul de muncă).

► **Tratamentul farmacologic:**

- al crizei se impune chiar în cazul astmului bronșic intermitent ușor;
 - de fond (profilaxia crizelor) se instaurează în cazurile de astm bronșic persistent (ușor, moderat, sever) și nu trebuie neglijat;
 - trebuie adaptat severității forme clinice de astm bronșic persistent.
- Medicamente contraindicate în astm și insuficiență respiratorie sunt:*
- medicamente deprimante respiratorii centrale; de ex: analgezice și antitusive opioide (morfină, codeină), hipnotice barbiturice etc.;
 - medicamente bronhoconstrictoare; de ex: antiinflamatoare inhibitoare COX neselective ca acidul acetilsalicilic, beta-blocante neselective de tip propranolol, parasimpatomimetice ca neostigmina- Miostin®;
 - medicamente cu potențial alergizant ce pot agrava un astm alergic; de ex: acid acetilsalicilic, pirazolone (aminofenazona, propifenazona, metamilol, fenilbutazona), procaina (inclusiv în produse genatrice de tip Gerovital® și Aslavit®), peniciline, sulfamide etc.;
 - expectorante bronhosecretolitice (de ex: bromhexina, acetilcisteina), cu precădere sub formă de aerosoli în administrare pe cale respiratorie, deoarece pot induce bronhospasm.

3.6. AFECȚIUNI DIGESTIVE

3.6.1. Ulcer gastric și duodenal

► **Tratamentul nefarmacologic** *igieno-dietetic* este indispensabil și constă în:

- modificarea stilului de viață generator de factori de risc;
- evitarea factorilor de risc etiopatogenici (fumatul, cafeaua, alcoolul, alimentația necorespunzătoare cu acțiuni, condimente, afumături, prăjeli, precum și stresul ce stimulează secreția gastrică și reduc factorii de protecție ai mucoasei gastrice);
- cultivarea factorilor sanogenetici (renunțarea la fumat, respectarea regimului alimentar adecvat, respectarea orarului meselor și numărului de 4-5 mese/zi).

Alimentația este diferită în ulcerul activ și în perioadele de remisie.

Regimul alimentar în ulcerul activ (faza dureroasă):

- lapte la 2-3 ore și ouă moi (primele 2-3 zile);
- griș cu lapte, supe de orez (după 3 zile);
- tăieței cu lapte, brânză de vaci, supe de zarzavat, carne fiartă (după o săptămână);

Regimul alimentar în faza de remisie (faza nedureroasă):

- alimente indicate: lapte, făinoase cu lapte, brânză de vaci, ouă moi, supe, pireuri, sufleurii, budinci, legume fierte, carne slabă fiartă (de pasăre, pește, vacă) și pâine albă; ceai de mușetel, tei, gălbenele;
- alimente evitate: condimente, piper, muștar, hrean, ceapă, usturoi (posibil în tablete), afumături, prăjeli, rănișuri, murături, iaurturi, supe de carne.

▶ Tratamentul farmacologic cuprinde:

- tratamentul ulcerului activ, neîntrerupt până la remisie;
- profilaxia corectă a recăderilor.

Tratamentul farmacologic include cu necesitate diagnosticarea și tratamentul eventualei infecții cu *Helicobacter pylori* (HP). Este de reținut că tratamentul infecției cu HP trebuie să realizeze eradicarea infecției, pentru a exclude autoreinfecția și recidivele.

Medicamente contraindicate în ulcer gastric (UG) și duodenal (UD) sunt:

- acid acetilsalicilic;
- antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și steroidiene (AIS), ce diminuează biosinteza de prostaglandine citoprotectoare gastrice (PGE₂);
- antiastmatice musculotrope de tip teofilină și aminofilină (Miofilin® etc.), ce stimulează secreția gastrică prin antagonizarea adenozininei pe receptorii purinergici PA-2B
- cafeină.

3.6.2. Boala de reflux gastro-esofagian

▶ Tratamentul nefarmacologic igienico-dietetic este important și constă în:

- evitarea factorilor de risc, favorizanți ai refluxului gastro-esofagian (excluderea alimentelor stimulante ale secreției gastrice, iritanți ale mucoaselor, ce prelungesc timpul de golire a stomacului și favorizează refluxul; renunțarea la mesele copioase cu volum mare de alimente și la masa de seară imediat înainte de culcare; evitarea poziției culcat sau efortului fizic după masă; evitarea stresului postprandial ce poate antrena spasmul piloric și întârzierea golirii stomacului; evitarea medicamentelor ce scad tonusul sfincterului esofagian, favorizând refluxul gastro-esofagian);

- cultivarea factorilor sanogenetici specifici (educația meselor frugale repetate de 4-5 ori/zi; masa de seară cu minim 3 ore înainte de culcare; odihna pe perină înaltă ce permite poziționarea capului și toracelui mai sus față de abdomen; tehnici de combatere a stresului).

Alimentele contraindicate deoarece favorizează refluxul gastro-esofagian: grăsimi, condimente, cafea, ciocolată, alcool, citrice.

▶ **Tratamentul farmacologic** cuprinde obligatoriu prokinetice gastro-intestinale (metoclopramid), pe lângă antiacide, hiposecretoare gastrice, protectoare ale mucoasei (sucralfat).

Medicamente contraindicate în boala de reflux gastro-esofagian sunt antispasticele și hiposecretoarele gastrice cu mecanism parasimpatic antagonist neselectiv al receptorilor muscarinici M₁ și M₃, de tip atropină (atropina, propanterlina etc.), care au următoarele dezavantaje:

- reduc secreția de mucus și bicarbonat;
- cresc tonusul sfincterului piloric, cu întârzierea golirii stomacului;
- scad tonusul sfincterului esofagian, cu favorizarea refluxului gastro-esofagian.

3.6.3. Constipația cronică (habituală)

▶ Tratamentul nefarmacologic igienico-dietetic este important și constă în:

- regim de viață corespunzător;
- evitarea factorilor favorizanți (sedentarismul; nerespectarea orarului de defecație; alimentația săracă în fibre vegetale; consum redus de lichide);
- cultivarea factorilor sanogenetici specifici (respectarea orarului de defecație; regim alimentar bogat în lichide și fibre vegetale aduse de legume, fructe, pâine neagră; exercițiu fizic minim, sub formă de plimbări zilnice timp de 30-60 minute).

Regimul alimentar în constipația cronică trebuie să cuprindă alimente bogate în fibre alimentare (minim 20-30 g/zi):

- tărâțe de grâu;
- pâine neagră (din făină integrală), cereale;
- legume (linte, fasole boabe, mazăre, varză, cartofi, morcovi);
- fructe (mere, banane)

▶ **Tratamentul farmacologic** se instituie numai atunci când măsurile igienico-sanitare sunt insuficiente. Este contraindicat abuzul de laxative-purgative.

Medicamente contraindicate în constipația cronică sunt medicamentele ce reduc tonusul și peristaltismul gastro-intestinal:

- antispastice parasimpaticolitice blocante neselective ale receptorilor muscarinici M₁ și M₃, de tip atropină (atropină, propanterlina etc);
- antiacide în general și în special cele cu bismut (ca bismut subnitric, subcitră de bismut coloidal), deoarece blochează hidrogenul sulfurat intestinal sub formă de sulfură (Bi₂S₃);
- opiacee ce cresc tonusul, scad peristaltismul intestinal și reduc secreția;
- diuretice administrate pe durată lungă.

3.7. DIABETUL ZAHARAT

▶ Tratamentul nefarmacologic igienico-dietetic este indispensabil și constă în:

- combaterea factorilor de risc (obezitatea; stresul; consumul exagerat de glucide; consumul prelungit de medicamente diabetogene ca diureticele tiazide și corticosteroidii; iar în cazul diabetului de tip 1 și infecțiile virale ce pot afecta pancreasul ca de ex: hepatitele virale);
- cultivarea factorilor sanogenetici (regimul alimentar hipoglicemic și hipocaloric repartizat în 4-5 mese/zi; activitatea fizică corelată cu

necesarul caloric; exercițiu fizic sub formă de plimbări, mers pe jos, timp de 30 minute zilnic sau minim de 3 ori/ săptămână).

Regimul alimentar în diabet este indispensabil tratamentului și trebuie să aibă în vedere trei categorii de alimente:

- *alimente interzise* (alcool, zahăr, prăjituri, dulceturi, bomboane, rahat, ciocolata nedietetică, siropurile concentrate, sucurile îndulcite cu zahăr, mișul, mierea de albine, fructele dulci cu 20% hidrocărbonați ca strugurii, smochinele, curnalele, stafidele);
- *alimente admise dar cântărite* (pâinea, pastele făinoase, grișul, orezul, cartofii, fructele cu 5%-20% glucide, lactatele);
- *alimente admise fără restricție* (carnea, brânzeturile, legumele, ouăle).

Medicul nutriționist are un rol deosebit de important în stabilirea regimului alimentar al diabetului, precum și în educația igieno-dietetică a acestuia. Regimul alimentar trebuie individualizat în funcție de: vârstă, activitate fizică, eventuale boli asociate (obezitate, HTA etc).

► **Tratamentul farmacologic:**

- diferă în funcție de tipul de diabet (insuline în diabetul de tip 1 insulino-dependent; sulfamide hipoglicemizante în cazul indivizilor normoponderali cu diabet de tip 2 insulino-independent; biguanide la diabeticii obezi cu diabet de tip 2 insulino-independent);
- trebuie adaptat stadiului și complicațiilor acute sau cronice.

Contraindicate în diabet sunt:

- băuturile alcoolice, atât în consum acut, cât și cronic (medicamentele antidiabetice orale induc reacție toxică de tip anticol; alcoolul atât în consum acut cât și în consum cronic modifică viteza de biotransformare și efectul antidiabeticelor orale, prin antrenarea inhibiției și respectiv inducției enzimatice);

Atenție! la:

- medicamentele cu vehicul alcool;
- formele farmaceutice îndulcite cu zahăr (siropuri, suspensii);
- medicamentele hiperglicemizante; de **ex:** antiastmaticele adrenomimetice de uz intern, diureticele tiazide (hidroclorotiazida- Nefrix®);

Atenție! este indicat: *diureticul Indapamid (Tertensif®)*, deoarece nu influențează metabolismul glucidic și lipidic.

Acceptate în diabet (dacă sunt absolut necesare), cu **precauția** reducerii dozelor de antidiabetic oral, sub supraveghere medicală, cu monitorizarea glicemiei: medicamente cu efect secundar hipoglicemizant; de **ex.:** beta-adrenolitice (ca antihipertensive, antianginoase sau antiaritmice);

Atenție! produsul Distonocalm® (ce conține propranolol, în asociere) se poate administra exclusiv cu avizul medicului diabetolog.

Controlul medical periodic și supravegherea continuă a bolnavului diabetic sunt obligatorii.

Automonitorizarea glicemiei (utilizând un glucometru, ce măsoară glicemia din sângele capilar), în vederea prezentării valorilor înregistrate, medicului, la controlul medical periodic, este foarte utilă.

ANEXA I

MODUL DE ADMINISTRARE CORECT AL UNOR FORME FARMACEUTICE

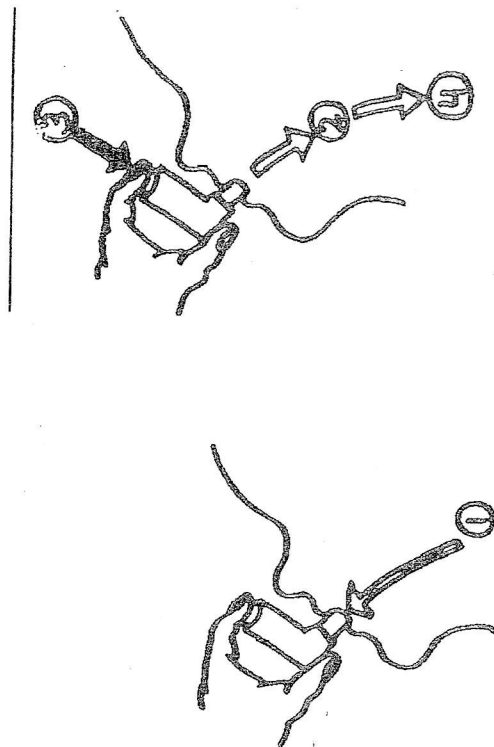
Pentru administrarea corectă a fiecărui tip de formă farmaceutică, pe o anumită cale de administrare, există o serie de manevre succesive, care trebuie cunoscute și respectate fidel, în vederea asigurării accesului întregii doze de substanță medicamentoasă la membranele absorbante ale căii respective de administrare.

Pacientul trebuie îndrumat în acest sens, la primul contact cu un tip de formă farmaceutică.

Modul de administrare și figurile corespunzătoare sunt preluate după Ghidul OMS (de Vries T.P.G.M. și colab.), cu acordul scris al autorilor ediției în limba română (Voicu V.A., Himescu M.E., Ghid pentru buna prescriere a medicamentelor, Ed. Meridiane, București, 2000).

AEROSOLI

1. Tușiți și expectorați.
2. Agitați flaconul înainte de utilizare.
3. Țineți flaconul conform indicațiilor producătorului (de regulă, răsturnat).
4. Așezați buzele strâns în jurul piesei bucale a inhalatorului.
5. Înclinați capul ușor spre înapoi.
6. Expirați lent, golind plămânii de aer, cât mai mult cu putință.
7. Inspirați profund și activați flaconul cu aerosoli, păstrând limba apăsată.
8. Țineți-vă respirația 10-15 secunde.
9. Expirați pe nas.
10. Clătiți gura cu apă caldă.



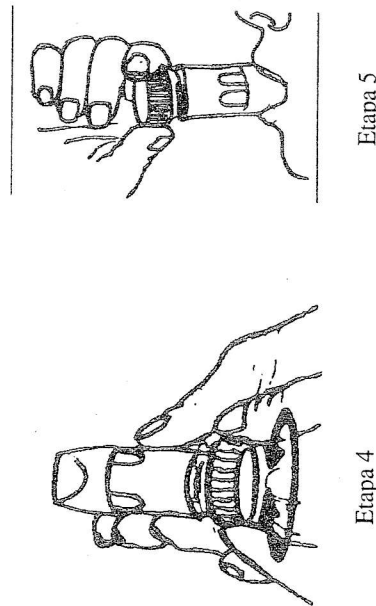
Etapele 4 și 5

Etapa 8

Fig. 1. Modul corect de administrare a aerosolilor pentru inhalatie

INHALATOARE CU CAPSULE

1. Tușiți și expectorați.
2. Așezați capsula în inhalator conform indicațiilor producătorului.
3. Expirați lent și goliți plămânii de aer atât cât este posibil.
4. Așezați buzele strâns în jurul piesei bucale a inhalatorului.
5. Înclinați capul ușor spre înapoi.
6. Inspirați adânc, prin inhalator.
7. Țineți-vă respirația 10-15 secunde.
8. Expirați pe nas.
9. Clătiți gura cu apă caldă.



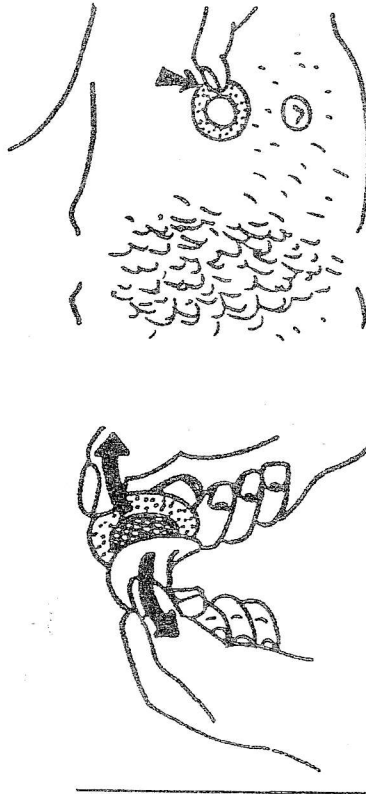
Etapa 4

Etapa 5

Fig. 2. Modul corect de utilizare a inhalatoarelor cu capsule

PLASTURI TRANSDERMICI

1. Pentru locul de aplicare, vedeți instrucțiunile din cutia medicamentului sau întrebați-l pe farmacist.
2. Nu aplicați pe regiuni ale pielii cu vânătăi sau alte leziuni.
3. Nu aplicați plasturii pe regiuni ale pielii cu pliuri sau sub haine foarte strânse; schimbați cu regularitate locul de aplicare.
4. Aplicați cu mâinile curate.
5. Curățați și ștergeți complet suprafața de aplicare.
6. Îndepărtați partea ce acoperă pasturele, fără a atinge partea cu medicamentul.
7. Aplicați pasturele pe piele și apăsați ferm, inclusiv pe margini, pentru a se lipi.
8. Îndepărtați și înlocuiți plasturii în conformitate cu instrucțiunile medicului.



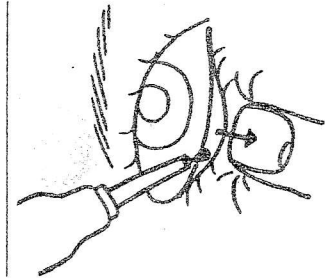
Etapa 6

Etapa 7

Fig. 3. Modul corect de utilizare a plasturilor transdermici

PICĂTURI OCULARE

1. Spălați-vă pe mâini.
2. Nu atingeți orificiul de deschidere al picurătorului.
3. Priviți în sus.
4. Trageți pleoapa inferioară pentru a face un pli.
5. Aduceți picurătorul cât mai aproape de acest pli, fără a-l atinge și fără a atinge ochiul.
6. Aplicați în pliul format cantitatea prescrisă de picături.
7. Închideți ochii pentru aproximativ 2 minute. Nu țineți pleoapele prea strânse.
8. Fluidul în exces poate fi îndepărtat cu un șervețel curat.
9. Dacă se utilizează mai mult de un tip de picături, așteptați cel puțin cinci minute înainte de a aplica seria următoare.
10. Picăturile oculare pot determina senzația de arsură locală, însă aceasta nu va dura mai mult de câteva minute. Dacă durează mai mult, consultați un medic sau un farmacist.



Etapela 4 și 5

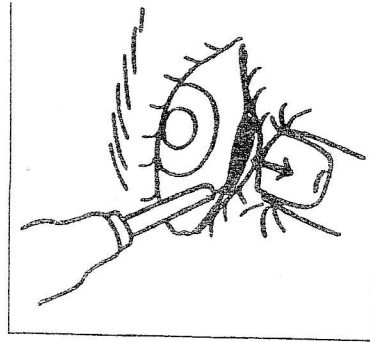
Fig. 4. Modul corect de administrare a picăturilor oculare

Atunci când picăturile oculare se administrează copiilor

1. Așezați copilul întins, cu capul drept.
2. Ochii copilului vor fi închiși.
3. Cantitatea prescrisă va fi picurată în colțul ochiului.
4. Păstrați poziția capului copilului.
5. Îndepărtați excesul de fluid.

UNGUENTE OFTALMICE

1. Spălați-vă pe mâini.
2. Nu atingeți nimic cu vârful tubului.
3. Aplecați capul spre înapoi.
4. Luați tubul într-o mână, trageți în jos pleoapa inferioară cu cealaltă mână pentru a face un pli.
5. Aduceți vârful tubului cât mai aproape de acest pli.
6. Aplicați cantitatea de unguent prescrisă.
7. Închideți ochii pentru aproximativ 2 minute.
8. Îndepărtați excesul de unguent cu un șervețel curat.
9. Curățați vârful tubului cu un alt șervețel curat.

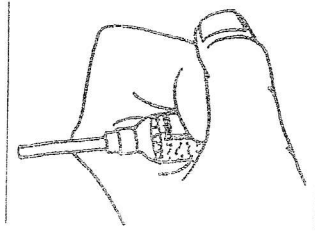


Etapele 4 și 5

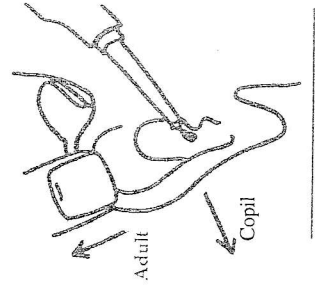
Fig. 5. Modul corect de administrare a unguentelor oftalmice

SOLUȚII OTICE

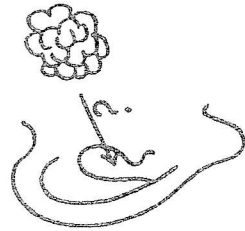
1. Încălziți flaconul cu soluție, ținându-l în mână sau la axilă timp de câteva minute. Nu trebuie să utilizați un vas cu apă și nici nu este necesar controlul temperaturii!
2. Înclinați capul într-o parte sau stați așezat cu urechea orientată în sus.
3. Trageți ușor de lobul urechii pentru a expune canalul auditiv extern.
4. Aplicați cantitatea de picături prescrisă.
5. Așteptați cinci minute înainte de a trece la cealaltă ureche.
6. Utilizați un tampon de vată pentru a acoperi canalul urechii după aplicarea picăturilor **numai** dacă producătorul medicamentului recomandă aceasta.
7. Senzația de arsură sau înțepătură ce poate apărea nu trebuie să dureze mai mult de câteva minute.



Etapa 1



Etapele 2 și 3

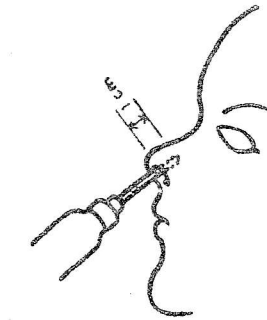


Etapa 6

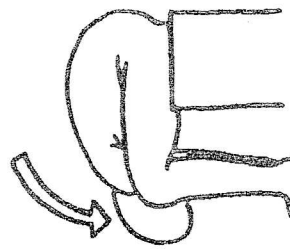
Fig. 6. Modul corect de administrare a soluțiilor otice

PICĂĂTURI NAZALE

1. Suflați nasul.
2. Stați așezat și înclinați capul spre înapoi sau stați întins cu o pernă sub umeri.
3. Introduceți picurătorul circa 1 cm în nară.
4. Aplicați cantitatea de picături prescripă.
5. Immediat după aceea înclinați capul înainte cu putere (capul între genunchi).
6. Ridicați-vă după câteva secunde, picăturile vor trece în faringe.
7. Repetați procedura pentru cealaltă nară, dacă este necesar.
8. Spălați picurătorul cu apă fiartă.



Etapă 2 și 3

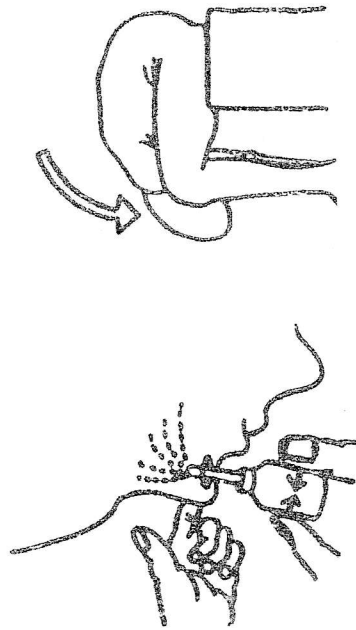


Etapă 5

Fig. 7. Modul corect de administrare a picăturilor nazale

SPRAY NAZAL

1. Suflați nasul.
2. Stați așezat cu capul ușor înclinat înainte.
3. Agitați flaconul.
4. Introduceți vârful într-o nară.
5. Obturați cealaltă nară și închideți gura.
6. Administrați medicamentul apăsând ușor pe flacon și aspirați ușor aer pe nară.
7. Îndepărtați vârful flaconului de nas și apăscați capul înainte cu putere (capul între genunchi).
8. Ridicați-vă după câteva secunde; spray-ul va trece în faringe.
9. Respirați pe gură.
10. Repetați procedura pentru cealaltă nară, dacă este necesar.
11. Spălați vârful flaconului cu apă fiartă.



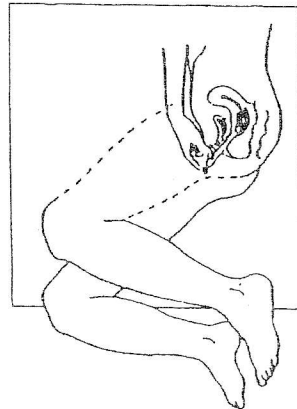
Etapă 4 și 5

Etapă 7

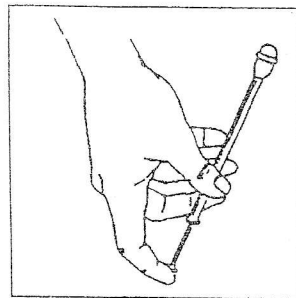
Fig. 8. Modul corect de utilizare a formei de spray nazal

COMPRIMATE VAGINALE CU APLICATOR

1. Spălați-vă pe mâini.
2. Îndepărtați ambalajul de pe comprimat.
3. Așezați comprimatul în capătul deschis al aplicatorului.
4. Așezați-vă pe spate, ridicați genunchii ușor și îndepărtați-i.
5. Introduceți încet în vagin aplicatorul cu comprimatul înainte, cât mai profund, dar **nu** forțați!
6. Apăsăți dispozitivul aplicatorului astfel încât să elibereze comprimatul. Retrageți aplicatorul.
7. Aruncați aplicatorul (dacă este de unică folosință).
8. Curățați ambele părți ale aplicatorului cu atenție, cu săpun și apă fiartă și răcită (dacă aplicatorul nu este de unică folosință).
9. Spălați-vă pe mâini.



Etapele 4 și 5

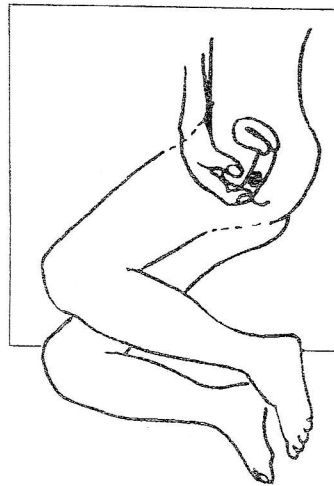


Etapa 6

Fig. 9. Modul corect de administrare a comprimatelor vaginale cu aplicator

COMPRIMATE VAGINALE FĂRĂ APLICATOR

1. Spălați-vă pe mâini.
2. Îndepărtați ambalajul de pe comprimat.
3. Cufundați comprimatul în apă caldă, atât cât să îl umeziți.
4. Așezați-vă pe spate, ridicați genunchii ușor și îndepărtați-i.
5. Introduceți încet comprimatul în vagin, cât mai profund, dar **nu** forțați!
6. Spălați-vă pe mâini.



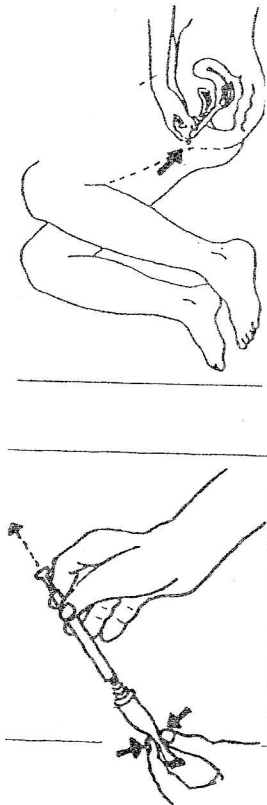
Etapele 4 și 5

Fig. 10. Modul corect de administrare a comprimatelor vaginale fără aplicator

CREME, UNGUENTE, GELURI DE UZ VAGINAL

(pentru majoritatea acestor medicamente se folosește un aplicator)

1. Spălați-vă pe mâini.
2. Îndepărtați capacul tubului ce conține medicamentul.
3. Înșurubați aplicatorul pe tub.
4. Presați tubul până când cantitatea necesară se găsește în aplicator.
5. Îndepărtați aplicatorul de pe tub (păstrați cilindrul).
6. Aplicați o cantitate mică de cremă pe porțiunea externă a aplicatorului.
7. Așezați-vă pe spate, ridicați ușor genunchii și îndepărtați-i.
8. Introduceți încet aplicatorul în vagin, cât mai profund, dar **nu** forțați!
9. Țineți cilindrul, și cu cealaltă mână apăsați pistonul până când medicamentul este introdus în vagin.
10. Retrageți aplicatorul din vagin.
11. Aruncați aplicatorul dacă este de unică folosință sau spălați-l cu atenție (cu apă fiartă), dacă nu este.
12. Spălați-vă pe mâini.



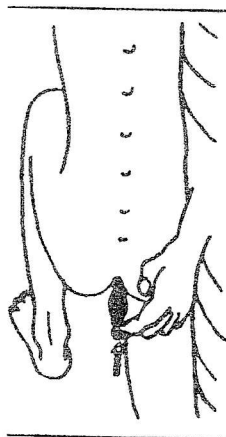
Etapele 4 și 5

Etapele 7 și 8

Fig. 11. Modul corect de administrare a formelor de creme, unguente și geluri de uz vaginal

SUPOZITOARE

1. Spălați-vă pe mâini.
2. Îndepărtați ambalajul (dacă supozitorul nu este prea moale)!
3. Dacă supozitorul este prea moale, creșteți-i consistența mai întâi prin răcire (îineți-l sub jet de apă rece, încă ambalat!), apoi îndepărtați ambalajul.
4. Îndepărtați marginile ascuțite prin încălzire în mână.
5. Umeziți supozitorul cu apă rece.
6. Așezați-vă întins pe o parte și îndoiți genunchii.
7. Introduceți supozitorul încet, cu partea rotunjită înainte, în orificiul anal.
8. Rămâneți întins pentru câteva minute.
9. Spălați-vă pe mâini.
10. Încercați să nu aveți scaun în prima oră de la administrarea supozitorului.



Etapa 6

Fig.12. Modul corect de administrare a supozitoarelor

ANEXA II

INCOMPATIBILITĂȚI MEDICAMENT - MEDICAMENT IN VITRO

(în seringă, flacon sau sac de perfuzie)

Asocierile medicamentelor *in vitro* pot provoca interacțiuni medicament - medicament, cu modificări fizice și chimice, sesizabile macro- sau microscopic (reacții acido-bazice, hidrolize ionice, însoțite de precipitări sau modificarea culorii) sau nu (modificări de pH, complexări, reacții de oxidare sau reducere) cu repercusiuni asupra structurii chimice.

Interacțiunile pot fi soldate cu: diminuarea acțiunii farmacodinamice până la zero sau/și cu apariția de compuși toxici. Aceste interacțiuni *in vitro* reprezintă "incompatibilități".

Asocierile incompatibile trebuie cunoscute pentru a putea fi evitate în seringă sau în flaconul de perfuzie.

Exemple de incompatibilități (după Costentin J., 1993):

- Unele medicamente în soluție injectabilă i.v. nu se amestecă cu nici un alt medicament; de **ex:** ampicilina, cefazolina, ciclofosfamida, diazepam, diazoxid, digoxina, fenilefrina, fenitoina, fitomenadiona, gentamicina, insulina, alfa-metildopa, metotrexat, manitol, nitroprusiat de sodiu.
- Heparina (cu caracter puternic acid, datorită grupărilor sulfat) nu se asociază cu: amine glicozidice (gentamicina), fenotiazine (clorpromazina, proclorperazina), morfinomimetice, insulină.
- Aminoglicozidele (gentamicina, kanamicina) nu se asociază cu substanțe ce au funcție de acid carboxilic (peniciline, cefalosporine), deoarece se formează amide inactive; de **ex:** kanamicina cu meticilina sau gentamicina cu carbenicilina.
- Sărurile acizilor organici slabi sunt incompatibile cu sărurile aminelor, deoarece, printr-o dublă descompunere, se produce precipitarea.

TABELUL 1

Exemple de săruri de acizi organici și săruri de amine, incompatibile
(listare alfabetică)

Săruri de acizi organici	Săruri de amine
Barbiturați de sodiu	Aminoglicozide sulfat
Benzilpenicilina sodică	Colimicină sulfat
Cefalosporina sodică (cefaprin)	Polimixină sulfat

- Medicamentele foarte oxidabile pot fi alterate în contact cu aerul sau în prezența medicamentelor oxidante. Oxidarea poate fi catalizată de ionii metalelor grele care pot fi prezenți sub formă de urme în preparatele injectabile.
- Funcția amină (din alcaloizi, anestezice locale etc.) este ușor oxidabilă în mediu alcalin, la lumină sau în contact cu ioni metalici.

TABELUL 2

Exemple de medicamente ușor oxidabile

Grupa chimică	Medicamente (exemplu)
Fenoli (în mediu alcalin)	adrenalină, noradrenalină, izoprenalină, dobutamină, morfină, salicilați
Tioli	cisteină, d-penicilamină
Derivați nesaturați	acid ascorbic, fenotiazine, vitamine A, D, E
Antibiotice și chimioterapice	Izoniazidă, peniciline, sulfamide, tetraciline

- Ioni Ca^{2+} și Mg^{2+} pot forma chelați inactivi cu unele medicamente ca de ex: tetraciline, aminoazide, colimicina etc. Complexul tetracilină - calciu este insolubil și precipită.
- Soluțiile perfuzabile sunt incompatibile cu multe medicamente, datorită pH-ului lor acid sau bazic.

TABELUL 3

pH-urile soluțiilor perfuzabile

Soluția perfuzabilă	pH
Carbonat acid de sodiu	8
Clorură de sodiu izotonică	5-7
Glucoză izotonică	3,5-6,5
Lactat de sodiu M/6	6,0-7,3

- Penicilinele (amoxicilina, ampicilina, benzilpenicilina, carbenicilina, meticilina) sunt instabile în soluțiile perfuzabile de bicarbonat de sodiu, glucoză și lactat de sodiu.

TABELUL 4

Compuși de degradare ai penicilinelor în soluțiile perfuzabile

Soluția perfuzabilă	Reacția	Compusul de degradare al penicilinelor
Carbonat acid de sodiu	Hidroliză	Peniciloat inactiv
Lactat de sodiu	Hidroliză	Peniciloat inactiv
Glucoză	Esterificare cu grupările - OH din glucoză	Esteri peniciloici inactivi

- Penicilinele sunt stabile în soluție de clorură de sodiu, timpi diferiți.

TABELUL 5

Timpul de conservare al penicilinelor în soluția de NaCl

Penicilina	Timpul (h)
Benzilpenicilina	4
Ampicilina	8
Carbenicilina	12
Meticilina	24
Amoxicilina	> 24

- Aminoazidele, vancomicina și tetracilinele sunt instabile numai în soluția perfuzabilă de bicarbonat de sodiu.
- Unele asocieri cu interacții chimice pot fi utilizate în terapeutică, ca antidot în supradozări; de ex: protamina este utilizată ca antidot în supradozarea heparinei, prin neutralizare chimică, *in vivo*.
- Liste selective cu incompatibilități *in vitro* sunt prezentate în tabelele următoare.

TABELUL 6

Antibiotice și chimioterapice antimicrobiene, incompatibile *in vitro* (seringă, flacon, sac de perfuzie). Cf asocierea *in vitro*! (după Sado P.A., 1990 și Karch A.M., 1996)

Antibiotice	Antibiotice incompatibile, <i>in vitro</i>
Amfotericina B	Antibiotice bacteriostatice, ampicilina, carbenicilina, gentamicina, nitrofurantoina, penicilina G, tetracilina
Ampicilina	Amfotericina, clindamicina, cloramfenicol, clortetracilina, eritromicina, gentamicina, novobiocina, oxitetracilina, tetracilina
Carbenicilina	Amfotericina B, eritromicina, gentamicina, tetracilina
Cefalotina	Cloramfenicol, clortetracilina, colimicina, eritromicina, kanamicina, nitrofurantoina, novobiocina, oxitetracilina, polimixina B, sulfadiazina, sulfafurazol, tetracilina
Cefazolina	Eritromicina, gentamicina, tetracilina
Cloramfenicol	Ampicilina, cefalotina, eritromicina, meticilina, nitrofurantoina, novobiocina, oxacilina, oxitetracilina, polimixina B, rolitetracilina, sulfadiazina, sulfafurazol, sulfamerazina, sulfisoxazol, tetracilina, vancomicina
Colimicina	Cefalotina, clortetracilina, eritromicina, oxitetracilina, tetracilina
Eritromicina	Ampicilina, carbenicilina, cefalotina, cefazolina, cloramfenicol, colimicina, novobiocina, oxitetracilina, penicilina, tetracilina
Gentamicina	Amfotericina B, ampicilina, carbenicilina, cefazolina
Kanamicina	Cefalotina, cloramfenicol, meticilina, nitrofurantoina, novobiocina, oxitetracilina, sulfafurazol, sulfisoxazol

TABELUL 6 (continuare)

Antibioticul	Antibiotice incompatibile, <i>in vitro</i>
Novobiocina	Ampicilina, cefalotina, cloramfenicol, clortetraciclina, eritromicina, kanamicina, meticilina, nitrofurantoina, oxacilina, oxitetraciclina, penicilina G, tetraciclina, vancomicina
Oxitetraciclina	Ampicilina, cefalotina, cloramfenicol, colimicina, eritromicina, kanamicina, lincomicina, meticilina, nitrofurantoina, novobiocina, oxacilina, penicilina G, streptomicina, sulfadiazina, sulfisoxazol, vancomicina
Penicilina G	Amfotericina B, novobiocina, oxitetraciclina, tetraciclina, vancomicina
Polimixina B	Cefalotina, clortetraciclina, nitrofurantoina, tetraciclina
Streptomicina	Oxitetraciclina
Tetraciclina	Amfotericina B, ampicilina, carbenicilina, cefalotina, cefazolina, cloramfenicol, colimicina, eritromicina, meticilina, nitrofurantoina, novobiocina, oxacilina, penicilina G, polimixina B, sulfadiazina, sulfisoxazol
Vancomicina	Cloramfenicol, clortetraciclina, meticilina, nitrofurantoina, novobiocina, penicilina G, sulfadiazina, sulfisoxazol

TABELUL 7

Medicamente incompatibile *in vitro* (seringă, flacon). CI asocierea *in vitro*!
(după Sado P.A., 1990 și Karch A.M., 1996)

Medicamentul	Medicamentele incompatibile <i>in vitro</i>
Adrenalina (epinefrina)	Ampicilina, aminofilina, atropina, cefalotina, cloramfenicol, clorpromazina clorhidrat, clorura de calciu, diazepam, furosemid, lidocaina, meticilina, metilprednisolon hemisuccinat, noradrenalina, novobiocina, penicilina B, pentobarbital, săruri ferice, soluții alcaline, tetraciclina, tiopental, warfarina
Aminofilina	Acid ascorbic, adrenalina, amobarbital, ampicilina, benzilpenicilina, cefalotina, cloramfenicol, clorpromazina, clortetraciclina, codeina, corticotrofina, dimenhidrinat, eritromicina, fenitoina, fenotiazina, heparina, hidroclorizon, hidroxizina, insulina, kanamicina, meperidina (petidina), meticilina, metilprednisolon hemisuccinat, morfina clorhidrat și sulfat, nitrofurantoina, noradrenalina, novobiocina, oxitetraciclina, pentobarbital, proclorperazina clorhidrat, prometazina, protipendil, succinilcolina, sulfadiazina, sulfafurazol, tetraciclina, tiopental, vancomicina, vitaminele B (complex), warfarina
Amobarbital	Atropina, eritromicina, fenotiazina, hidroclorizon, novobiocina, oxitetraciclina, pentobarbital, succinilcolina, sulfafurazol
Ampicilina	Adrenalina, amobarbital, atropina, cloramfenicol, clortetraciclina, fenobarbital, fenotiazina, noradrenalina, novobiocina, oxitetraciclina, pentobarbital, succinilcolina, tetraciclina, tiopental, vitamine B (complex)

TABELUL 7 (continuare)

Medicamentul	Medicamentele incompatibile <i>in vitro</i>
Atropina	Adrenalina, amobarbital, ampicilina, bicarbonat de sodiu, diazepam, fenotiazina, heparina, meticilina, noradrenalina, novobiocina, pentobarbital, secobarbital, tiopental, warfarina
Barbiturice (săruri de sodiu)	Atropina sulfat, calciu clorură și gluconat, fenobarbital, kanamicina, metaraminol, meticilina, noradrenalina, novobiocina, oxitetraciclina, penicilina G, pentobarbital, soluții acide, teramicilina, tetraciclina, tiopental, vancomicina, vitaminele B (complex)
Butorfanol	Dimenhidrinat, pentobarbital, secobarbital, tiopental
Cefalotina (stabilă între pH = 4 – 7)	Adrenalina, aminofilina, amobarbital, cloramfenicol, clortetraciclina, clorura de calciu, colimicina, eritromicina, fenitoina, fenotiazina, gluconat de calciu, hidroclorizon, kanamicina, metaraminol, metale alcalino-pământoase, nitrofurantoina, noradrenalina, novobiocina, oxitetraciclina, pentobarbital, pentobarbital sodic, polimixina B, polimixina sulfat, succinilcolina, sulfadiazina, sulfafurazol, tetraciclina, tiopental
Cloramfenicol	Adrenalina, aminofilina, ampicilina, cefalotina, digoxina, eritromicina, fenitoina, fenotiazina, heparina, hidroclorizon, hidroxizin, meticilina, metilprednisolon, nitrofurantoina, novobiocina, oxacilina, oxitetraciclina, pentobarbital, polimixina B, proclorperazina, prometazina, rolitetraciclina, succinilcolina, sulfadiazina, sulfafurazol, sulfisoxazol, sulfamerazina, teofilina, tetraciclina, tiopental, vancomicina, vitaminele B (complex)
Clorpromazina	Alfa-chimotripsina, cimetidina, colimicina, diazepam, dimenhidrinat, heparina, oxitetraciclina, pentobarbital, secobarbital, tiopental, triaminolol
Clortetraciclina	Aminofilina, ampicilina, cefalotina, calciu clorhidrat, calciu gluconat, novobiocina, pentobarbital, polimixina B, prometazina, sulfadiazina, tiopental, vancomicina, vitamine B (complex)
Clorura de calciu	Adrenalina, bicarbonat de sodiu, cefalotina clortetraciclina, digoxina, hidroclorizon, meticilina, novobiocina, oxitetraciclina, pentobarbital, sulfadiazina, sulfafurazol, tetraciclina
Clorura de potasiu	Meticilina, nitrofurantoina, novobiocina, pentobarbital, succinilcolina, tiopental, warfarina
Colimicina	Bicarbonat de sodiu, cefalotina, clorpromazina, clortetraciclina, eritromicina, hidroclorizon, levomepromazina, metilprednisolon, oxitetraciclina, papaverina, prometazina, tetraciclina, trimetafan
Dexametazona	Clorpromazina clorhidrat, fenotiazina, proclorperazina clorhidrat, vancomicina
Diazepam	Adrenalina, atropina, furosemid, heparina, hidroxizina, lidocaina, meperidina (petidina), morfina, noradrenalina, pentobarbital, secobarbital, tiopental, vitamine B (complex)
Digoxina	Cloramfenicol, clorotiazida, clorura de calciu, gluconat de calciu, metilprednisolon, novobiocina, pentobarbital, vitamine B (complex)

TABELUL 7 (continuare)

Medicamentul	Medicamentele incompatibile <i>in vitro</i>
Dimenhidrinat	Aminofilina, butorfanol, clorpromazina, fenitoina, fenobarbital, fenotiazine, heparina, hidroclorizon, hidroxizina, midazolam, pentobarbital, procloperazina, prometazina, secobarbital, tiopental
Eritromicina (stabilă exclusiv într-o zonă îngustă de pH = 6 - 7,5)	Agenti conservanți, aminofilina, amobarbital, bicarbonat de sodiu, cefalotina, cloramfenicol, colimicina, fenitoina, fenobarbital, heparina, heparina sodică, hidrolizat de proteine, novobiocina, oxitetraciclina, penicilina, pentobarbital, procloperazina, ser fiziologic, soluție de clorură de sodiu, soluție de glucoză 5 %, soluție de lactat de sodiu, soluție de lactat Ringer, soluție Ringer, tetraciclina, tiopental, vitamine B (complex)
Fenilbutazona	Heparina, metilprednisolon, vitamina B1, vitamina C (acid ascorbic)
Fenitoina	Aminofilina, cefalotina, cloramfenicol, clortetraciclina, dexametazona, eritromicina, fenobarbital, fenotiazine, heparina, kanamicina, levalorfan, metaraminol, metilicina, metilfenidat, noradrenalina, novobiocina, oxitetraciclina, penicilina G, pentobarbital, procainamida, prometazina, sulfafurazol, tetraciclina, tiopental, vancomicina, vitamine B (complex), warfarina
Fenobarbital sodic	Ampicilina, bicarbonat de sodiu, clorpromazina, dimenhidrinat, eritromicina, fenitoina, fenotiazine, hidroclorizon, hidroxizina, kanamicina sulfat, nitrofurantoina, noradrenalina, novobiocina, oxitetraciclina, pentobarbital, procloperazina, prometazina, sulfisoxazol, tiopental, vancomicina, warfarina
Fenotiazine	Adrenalina, aminofilina, cloramfenicol, clorpromazina, dexametazona, dimenhidrinat, eritromicina, fenitoina, heparina, kanamicina, metilicina, metilprednisolon, oxitetraciclina, penicilina G, pentobarbital, sulfafurazol, sulfadiazol, vancomicina, vitamine B (complex)
Fentanil	Heparina, pentobarbital, secobarbital, tiopental
Gluconat de calciu	Bicarbonat de sodiu, cefalotina, clortetraciclina, digoxina, hidroclorizon, kanamicina, metilprednisolon, novobiocina, oxitetraciclina, pentobarbital, tetraciclina, tiopental, triamcinolon
Heparina (instabilă sub pH = 6)	Atropina, clorpromazina, diazepam, dimenhidrinat, eritromicina, fentanil, fenilbutazona, fenotiazine, grupările sulfat, hidroclorizon, hidroxizina, kanamicina, kanamicina sulfat, meperidina (petidina), metaraminol, morfina, noradrenalina, novobiocina, oxitetraciclina, papaverina, penicilina G, penicilina G potasică, pentazocina, pentobarbital, procloperazina clorhidrat, prometazina, prometazina clorhidrat, soluții ionizate, succinilcolina, sulfadiazina, tetraciclina, tetraciclina clorhidrat, tiopental, vancomicina, vitamine B (complex)
Hidroclorizon	Aminofilina, amobarbital, cefalotina, cloramfenicol, clorura de calciu, clorproixen, colimicina, dihidroergotoxina (co-dergocrin), dimenhidrinat, droperidol, D-tubocurarina, fenobarbital, fenotiazine, furosemid, gluconat de calciu, heparina, isoprenalina, kanamicina, metaraminol, metilicina, nitrofurantoina, noradrenalina, novobiocina, oxitetraciclina, pentobarbital, prometazina, secobarbital, tetraciclina, tiopental, vancomicina, vitamina C (acid ascorbic)

TABELUL 7 (continuare)

Medicamentul	Medicamentele incompatibile <i>in vitro</i>
Hidrolizat de proteine	Acid aminocaproic, ACTH, adrenalina, albumina umană, aminofilina, amoniu clorhidrat, angiotensina, bemegrid, calciu gluconat, cefalotina, ciclofosfamida, cloramfenicol, dimenhidrinat, deslanozid, D-tubocurarina, efedrina, eritromicina, 5-fluorouracil, heparina, hialuronidaza, hidralazina, hidroclorizon, insulina, iodura de sodiu, isoprenalina, kanamicina, manitol, metaraminol, metilicina, morfina, nicetamida, nitrofurantoina, noradrenalina, oxitocina, estrogeni, oxacilina, oxitetraciclina, papaverina, penicilina G, pentobarbital, polimixina B, procaina, prometazina, soluție de bicarbonat de sodiu, succinilcolina, magnezii sulfat, tetraciclina, vitamina B12 (cianocobalamina), vitamina K3 (menadiona), warfarina
Hidroxizina	Aminofilina, dimenhidrinat, diazepam, heparina, pentobarbital, ranitidina, secobarbital, tiopental, vitamine B (complex)
Insulina	Metilprednisolon, soluții alcaline, soluții cu glucoză, vitamine B (complex)
Kanamicina (sulfat)	Aminofilina, bicarbonat de sodiu, cefalotina, cloramfenicol, fenitoina, fenobarbital sodic, fenotiazine, gluconat de calciu, heparina calcică, heparina sodică, hidroclorizon, metilicina, metilprednisolon, nitrofurantoina, noradrenalina, novobiocina, oxitetraciclina, pentobarbital sodic, procloperazina, sulfafurazol, sulfisoxazol, tiopental, vitamine B (complex)
Ketamina	Barbiturice
Lidocaina	Adrenalina, diazepam
Meperidina (petidina)	Aminofilina, diazepam, heparina, morfina, pentobarbital, secobarbital, tiopental
Midazolam	Dimenhidrinat, pentobarbital, procloperazina, ranitidina, secobarbital, tiopental
Morfina	Aminofilina, diazepam, heparina, meperidina (petidina), pentobarbital, secobarbital, tiopental
Noradrenalina (norepinefrina, levarterenol)	Adrenalina, aminofilina, ampicilina, atropina, bicarbonat de sodiu, cefalotina, clortiazida, diazepam, fenitoina, fenobarbital, furosemid, heparina, hidroclorizon, metaraminol, metilicina, nitrofurantoina, novobiocina, oxacilina, pentobarbital, secobarbital, sulfadiazina, sulfisoxazol, tetraciclina, tiopental, warfarina, vitamine B (complex)
Novobiocina	Adrenalina, aminofilina, amobarbital, ampicilina, atropina, bicarbonat de sodiu, cefalotina, cloramfenicol, clortiazida, clortetraciclina, clorura de calciu, digoxina, eritromicina, fenitoina, fenobarbital, fenotiazine, calciu gluconat, heparina, hialuronidaza, hidroclorizon, kanamicina, metaraminol, metilicina, nitrofurantoina, noradrenalina, novobiocina, oxacilina, oxitetraciclina, penicilina G, pentobarbital, succinilcolina, sulfadiazina, tetraciclina, tiopental, vancomicina, vitamine B (complex), warfarina
Oxacilina	Metaraminol, nitrofurantoina, noradrenalina, novobiocina, oxitetraciclina, pentobarbital, succinilcolina, tetraciclina, vitamine B (complex)

TABELUL 7 (continuare)

Medicamentul	Medicamentele incompatibile <i>in vitro</i>
Aminofilina	Alimemazina, amobarbital, ampicilina, arginină-sorbitol, bicarbonat de sodiu, cefalotina, cloramfenicol, clorpromazina, calciu clorhidrat, colimicina, eritromicina, fenitoina, fenobarbital, fenotiazine, gluconat de calciu, heparina, hidroclorizon, kanamicina, lincomicina, metaraminol, metilclina, metilprednisolon, nitrofurantoină, novobiocina, oxacilina, papaverina, penicilina G, pentobarbital, procloperazina, streptomycină, succinilcolina, sulfadiazina, sulfisoxazol, tiopental, triamcinolon, vancomicina, vitamine B (complex), vitamina K ₁ (fitomenadiona), warfarina
Adrenalina	Aminofilina, calciu clorhidrat, colimicina, heparina, hidroclorizon, metilprednisolon, oleandomicina, sulfamide, tiopental
Adrenalina, amfotericina B, clorpromazina, fenitoina, fenobarbital, fenotiazine, heparina, hidroclorizon, metaraminol, novobiocina, oxitetraciclina, pentobarbital, procloperazina, prometazina, soluții de glucoză, tetraciclina, tiopental, vancomicina	Heparina, pentobarbital, secobarbital, tiopental
Adrenalina, aminofilina, ampicilina, atropina, bicarbonat de sodiu, butorfanol, cefalotina, cloramfenicol, clorotiazida, clorpromazina, clortetraciclina, clorura de calciu, clorura de potasiu, diazepam, digoxina, dimenhidrinat, eritromicina, fenitoina, fenobarbital, fenotiazine, fentanil, calciu gluconat, heparina, hialuronidaza, hidroclorizon, hidroclorizon, kanamicina, meperidina (petidina), metaraminol, metoclopramid, metilclina, midazolam, morfina, nalbufina, nitrofurantoină, noradrenalina, novobiocina, oxacilina, oxitetraciclina, penicilina G, pentazocina, pentobarbital, procloperazina, prometazina, ranitidina, succinilcolina, sulfadiazina, sulfisoxazol, tetraciclina, tiopental, vancomicina, vitamine B (complex), warfarina	Cefalotina, clortetraciclina, nitrofurantoină, prednisolon, tetraciclina
Aminofilina, cefalotina, cloramfenicol, dimenhidrinat, fenitoina, fenobarbital, gluconat de calciu, heparina, hidroclorizon, kanamicina, metilclina, midazolam, novobiocina, oxitetraciclina, penicilina G, pentobarbital, secobarbital, sulfisoxazol, tetraciclina, tiopental, vancomicina, vitamine B (complex)	Aminofilina, cefalotina, cloramfenicol, dimenhidrinat, fenitoina, fenobarbital, gluconat de calciu, heparina, hidroclorizon, kanamicina, metilclina, midazolam, novobiocina, oxitetraciclina, penicilina G, pentobarbital, secobarbital, sulfisoxazol, tetraciclina, tiopental, vancomicina, vitamine B (complex)
Aminofilina, cloramfenicol, colimicina, dimenhidrinat, fenitoina, heparina, hidroclorizon, metilclina, metilprednisolon, penicilina G, pentobarbital, secobarbital, sulfisoxazol, tiopental, triamcinolon	Hidroclorizon, midazolam
Aminofilina, amobarbital, ampicilina, cefalotina, cloramfenicol, clorura de potasiu, fenobarbital, heparina, metaraminol, metilclina, nitrofurantoină, novobiocina, oxacilina, oxitetraciclina, pentobarbital, sulfadiazina, sulfisoxazol, tiopental, warfarina	

TABELUL 7 (continuare)

Medicamentul	Medicamentele incompatibile <i>in vitro</i>
Tetraciclina	Adrenalina, aminofilina, amfotericina B, ampicilina, bicarbonat de sodiu, cefalotina, cloramfenicol, calciu clorhidrat, calciu gluconat, colimicina, fenitoina, eritromicina, fenobarbital, fenotiazine, heparina, hialuronidaza, hidroclorizon, metilclina, metilprednisolon, nitrofurantoină, noradrenalina, novobiocina, oxacilina, penicilina G, pentobarbital, polimixina B, procloperazina, sulfadiazina, sulfisoxazol, triamcinolon, vitamina B (complex), warfarina
Tiopental	Adrenalina, aminofilina, ampicilina, atropina, bicarbonat de sodiu, cefalotina, cloramfenicol, clorpromazina, clortetraciclina, clorura de potasiu, digoxina, d-tubocurarina, dimenhidrinat, eritromicina, fenitoina, fenotiazine, gluconat de calciu, heparina, kanamicina, meperidina (petidina), metaraminol, metamfetamina, metilclina, metilprednisolon, morfina, noradrenalina, novobiocina, oxitetraciclina, pancuronium, papaverina, penicilina G, procloperazina, procaina, prometazina, soluții de glucoză, succinilcolina, sulfadiazina, sulfisoxazol, tetraciclina, vitamina B1 (tiamina), vitamina C (acid ascorbic)
Triamcinolon	Aspartat, clorpromazina, gluconat de calciu, kanamicina, oxitetraciclina, prometazina, streptomycină, sulfamerazina, tetraciclina
Vancomicina	Aminofilina, bicarbonat de sodiu, cloramfenicol, clortetraciclina, dexametazonă, fenitoina, fenobarbital, heparina, hidroclorizon, metilclina, nitrofurantoină, novobiocina, penicilina G, pentobarbital, procloperazina, prometazina, sulfadiazina, sulfisoxazol, vitamine B (complex)
Warfarina	Adrenalina, aminofilina, atropina, clorura de potasiu, fenobarbital, fenotiazine, metaraminol, metilclina, nitrofurantoină, noradrenalina, novobiocina, oxitetraciclina, pentobarbital, prometazina, soluții de fructoză, soluții de glucoză, succinilcolina, sulfadiazina, sulfisoxazol, tetraciclina, vitamine B (complex)
Vitamine B (complex)	Aminofilina, ampicilina, bicarbonat de sodiu, cloramfenicol, clortiazida, clorpromazina, clortetraciclina, digitoxina, eritromicina, fenitoina, fenotiazine, heparina, hidroclorizon, insulină, metilclina, metilprednisolon, nitrofurantoină, noradrenalina, novobiocina, oxacilina, oxitetraciclina, penicilina G, pentobarbital, soluții conservate pe bisulfid, sulfadiazina, sulfisoxazol, tetraciclina, tiopental, vancomicina, warfarina
Vitamina B1 (tiamina)	Fenobarbital, fenilbutazonă, pentobarbital
Vitamina K ₁ (fitomenadiona)	Ampicilina, cefalotina, digoxina, fenitoina, fenobarbital, hidroclorizon, metilclina, metilprednisolon, nitrofurantoină, novobiocina, oxitetraciclina, pentobarbital, procloperazina, sulfadiazina, tiopental, vancomicina, warfarina

ANEXA III

INTERACȚIUNI MEDICAMENT – MEDICAMENT IN VIVO

Asocierea medicamentelor în cadrul unui tratament este utilă în vederea tratării concomitente a mai multor boli și simptome asociate.

Asocierile medicamentelor pot antrena interacțiuni *in vivo*, soldate cu:

- potențarea efectului farmacoterapeutic sau/și antagonizarea reacțiilor adverse (= asocieri dorite și urmărite în terapeutică);
- diminuarea efectului farmacoterapeutic sau efecte de supradozare și exacerbarea reacțiilor adverse (= asocieri nedorite și evitate).

Asocierile soldate cu interacțiuni nedorite trebuie cunoscute de medic și farmacist, pentru a putea fi evitate. Unele dintre acestea sunt total contraindicate (CI), altele pot fi acceptate cu anumite precauții, care de asemenea trebuie cunoscute.

Modalitatea abordată în continuare, pentru prezentarea interacțiunilor CI sau acceptate cu precauții, la asocierea medicament – medicament *in vivo*, nu constă într-o simplă listare exhaustivă a acestor interacțiuni, ci are baze farmacologice, reamintind esența farmacologică a fenomenelor, necesară pentru fundamentarea științifică a cunoștințelor în domeniu, facilitarea memorizării datelor și practicarea unei farmacoterapii sigure. Exemplele numeroase prezentate cuprind cele mai importante interacțiuni cu răsunet clinic, care trebuie reținute. Ele sunt preluate după Cristea A.N., 1998 (Farmacologie generală) și completate după Cristea A.N., 2005 (Tratat de Farmacologie, sub redacția).

1. EFECTELE INTERACȚIUNILOR MEDICAMENTOASE

Pot fi: sinergice sau antagoniste.

1.1. SINERGISMUL

Apare când substanțele medicamentoase acționează în același sens.
Sinergismul poate fi de: adiție și potențare.

1.1.1. Sinergism de adiție

Apare când substanțele medicamentoase asociate acționează în același sens și pe același tip de receptori sau mecanism activ.

Efectul asocierii este mai mic sau egal cu suma efectelor substanțelor medicamentoase luate separat: $E_{A+B} \leq E_A + E_B$.

Acest tip de asociere sinergică nu prezintă avantaj din punctul de vedere al creșterii efectului farmacoterapeutic. Poate însă să prezinte un avantaj salutar, din punctul de vedere al reducerii reacțiilor adverse (RA), prin reducerea dozelor utilizate din fiecare medicament în parte, cu condiția ca medicamentele asociate să aparțină la grupe chimice diferite.

Exemplu: asocierea de analgezice-antipiretice (de ex.: acid acetilsalicilic și paracetamol) **Avantajul:** reducerea dozelor necesare din fiecare substanță și diminuarea RA.

Atenție! Este absolut contraindicată asocierea substanțelor din aceeași grupă chimică, deoarece în acest caz efectele adverse sunt aditive și avantajul asocierii se anulează.

Exemplu: Asocierea a două benzodiazepine este proscrisă, deoarece intervine competiția pentru aceleași situsuri de legare ale benzodiazepinelor pe receptori GABA-A și ca urmare sinergismul de adiție se manifestă cu efect anxiolitic diminuat; iar creșterea dozelor, ca urmare a necunoașterii acestui fenomen, poate provoca supradozare cu efecte secundare paradoxale (dezorientare, agitație).

1.1.2. Sinergism de potențare

Apare când substanțele medicamentoase asociate acționează în același sens, dar pe receptori diferiți sau mecanisme diferite.

Efectul asocierii este mai mare decât suma efectelor separate (Legea lui Bürgi): $E_{A+B} > E_A + E_B$.

Acest tip de sinergism are avantajul potențării efectului farmacoterapeutic.

Exemplu: asocierea de analgezic-antipiretic cu analgezic morfinomimetic (de ex.: acid acetilsalicilic sau paracetamol și codină).

Adeseori însă, efectul potențat nu poate fi controlat și se manifestă cu reacții de supradozare.

În consecință, sinergismul de potențare este uneori urmărit în terapeutică. Dar, în multe cazuri, asocierile cu sinergism de potențare trebuie făcute cu precauția de reducere a dozelor sau sunt chiar contraindicate.

Sinergism de potențare, urmărit în terapeutică (exemplu):

- Antihipertensive cu diferite mecanisme de acțiune, la doze pe jumătate, asociere indicată în farmacoterapia modernă bazată pe dovezi, a hipertensiunii arteriale;
- Antihipertensiv și diuretic, asociere utilizată în tratamentul hipertensiunii arteriale, în scopul potențării efectului antihipertensiv și antagonizării efectului secundar de retenție hidrosalină al antihipertensivului. Acest tip de asociere este realizată și în produse tipizate, crescând astfel complianța pacientului la tratament; **exemplu:** Brinerdin® (rezerpină + dihidroergocristină + clopamid); Neocristepin® (rezerpină + dihidroergocristină + clortalidon);
- Antiparkinsoniene cu mecanisme diferite; **exemplu:** asocierea dopaminergic (L-Dopa) + anticolinergic (trihexifenidil) lărgeste sfera efectelor antiparkinsoniene; asocierea L-Dopa + selegilină (IMAO-B) crește concentrația de dopamină în SNC, prin inhibarea biotransformării;
- Diuretic cu efect secundar hipokalemiant și diuretic ce economisește potasiul, asociere ce potențează efectul antihipertensiv și echilibrează balanța potasiului;

exemplu: Diurex® (furosemid + spironolactonă); Diursan® (hidroclorotiazidă + amilorid); Triampur compositum® (hidroclorotiazidă + triamteren);

- Analgezic morfinomimetic forte (fentanil) și neuroleptic incisiv butirofenonă cu durată scurtă (droperidol), asociere indicată în neuroleptanalgezie, utilă în intervenții chirurgicale de scurtă durată;

Sinergism de potențare, nedorit și evitat în terapeutică (exemplu):

- Asocierea unui antidepresiv din grupa aminelor tricelice (imipramina, amitriptilina, doxepina) sau a ISRS (citalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetina, sertralin) cu un antidepresiv IMAO nu este indicată, deoarece se potențează și efectele secundare (de tip atropin sau respectiv de tip serotoninic). Treccrea de la un tratament la altul trebuie făcută cu precauția unei pauze de minim zece zile sau șase săptămâni, respectiv;
- Asocierea de hipoglicemice și beta-adrenolitice poate potența hipoglicemia, până la comă hipoglicemică. Asocierea poate fi acceptată, la nevoie, cu precauția reducerii dozei de hipoglicemiant, sub monitorizarea glicemiei.

1.2. ANTAGONISMUL

Apare când substanțele medicamentoase acționează în sensuri opuse.

Rezultatul asocierii poate fi:

- diminuarea acțiunii farmacodinamice (antagonism parțial):

$$E_{A+B} < E_A;$$

- anularea, mergând chiar până la inversarea acțiunii (antagonism total):

$$E_{A+B} = 0 \text{ sau } E_{A+B} = -E_A.$$

Tipuri de antagonism, după mecanism:

- chimic (prin neutralizare chimică);
- fiziologic, de efect (substanțe cu funcții fiziologice antagoniste, acționând pe receptori de tip diferit);
- agonist - antagonist (pe receptori de același tip), de tip competitiv și necompetitiv.

Antagonismul competitiv blochează sediile de legare pe receptori, specific pentru agonistul fiziologic și pentru agonistul farmacologic, perturbând astfel fixarea agonistului, efectul asocierii fiind de reducere a potenței agonistului.

Antagonismul necompetitiv se leagă pe un alt sediu decât agonistul, perturbând astfel activitatea intrinsecă a agonistului, efectul asocierii fiind de diminuare a efectului maxim al agonistului.

Antagonism chimic, in vivo, în tubul digestiv (exemplu):

- Tetraceline și antiacide conținând Ca^{2+} și Al^{3+} ;
- Colestiramina (rășină hipocolesterolemizantă) și alte medicamente active (anticoagulante orale, contraceptive orale, digitale);
- Antibioticele derivate de acid penicilamic (peniciline) și antibioticele aminoglicozide (gentamicina) formează amide inative;
- Heparina (caracter acid) și medicamentele cu funcții amină formează compuși inactivi.

Precauție: administrare la distanță în timp, de minim o oră, necesară absorbției complete p.o.

Antagonism fiziologic, de efect (exemplu):

- Adrenalina și histamina (adrenalina este antagonistul fiziologic al histaminei, având efecte în sens opus; ele acționează respectiv pe receptorii adrenergici și histaminergici). Adrenalina este indicată în terapia reacțiilor imunoalergice de tip imediat, cu eliberare de histamină (edem glotic, șoc anafilactic).

Antagonism agonist - antagonist competitiv pe receptori (exemplu):

- Parasiempatometice (pilocarpina) și parasiapatolitice (atropina, butilscolopamina etc.). Asocierea este contraindicată.
- Adrenominetice alfa și beta (tip adrenalina) și adrenolitice (alfa tip prazosin sau beta tip propranolol). Asocierea este contraindicată.

Antagonismul poate fi util în terapeutică, în unele cazuri cum este acela al tratamentului intoxicațiilor cu antidoturi.

De multe ori, antagonismul creează situații de "incompatibilitate terapeutică" și asocierea este contraindicată.

Antagonism urmărit în terapeutică (exemplu):

- Antidotismul, în intoxicații:

- naloxon (antagonist total al receptorilor opioizi μ și k), în intoxicația cu morfină;
- vitamina K în supradozarea anticoagulantelor cumarinice (antimetaboliți ai vitaminei K);
- neostigmina (anticolinesterazic) în supradozarea curarizantelor antidepolarizante;
- atropina (parasiptolitice) în intoxicațiile cu parasiptatometice (pilocarpină și derivați organofosforici);

- Antagonism de tip antimetaboliți (antagonism biologic):

- anticoagulantelor cumarinice sunt antimetaboliți vitaminei K;
- sulfamidele antimicrobiene sunt antimetaboliți acidului PAB (factor de creștere al microorganismelor);
- citostaticele de tip antimetabolit (metotrexat etc.);

- Antagonizarea unor efecte adverse:

- propranololul antagonizează efectele secundare ale dihidralazinei (tahicardia secundară și secreția de rină);
- diureticele antiadosteronice cu efect secundar hiperkalemiant (spironolactona, amilorid, trimteren) contracarează efectul secundar hipokaliemiant al diureticelor tiazide sau de ansă.

- Antagonism farmacocinetic:

- probenecidul intră în competiție cu penicilina G, pentru sistemul activ secretor tubular și inhibă eliminarea renală a penicilinei, cu realizarea de Cp mari de penicilină, utile de ex. în septicemie.

Antagonism nedorit și evitat (exemplu):

- Procaina nu se asociază cu sulfamidele, deoarece procaina are în structura sa acid PAB ce diminuează efectul sulfamidelor antimicrobiene;
- Diureticele tiazidice nu se asociază cu antidiabetice, pentru că prezintă efect secundar hiperglicemiant și reduc efectul hipoglicemiant al antidiabeticelor și de aceea sunt evitate la diabetici;
- Antiasmaticile beta-adrenomimetice sistemice nu se asociază cu antidiabetice, deoarece prezintă efect secundar hiperglicemiant și reduc efectul hipoglicemiant al antidiabeticilor.

2. MECANISMELE INTERACȚIUNILOR MEDICAMENTOASE

Mecanismele apariției interacțiunilor medicamentoase *in vivo* pot fi:

- farmacocinetice (în etapele fazei farmacocinetice);
- farmacodinamice (în faza farmacodinamică);
- farmacotoxicologice (în cadrul mecanismelor farmacotoxicologice).

2.1. INTERACȚIUNI FARMACOCINETICE

Mecanisme de interacțiune farmacocinetică pot să apară în procesul evoluției medicamentelor în organism, în oricare etapă farmacocinetică:

- **În etapa de absorbție:**
 - interacțiuni fizico - chimice (adsorbție, chelare), cu diminuarea sau anularea absorbției;
 - interacțiuni datorate modificării motilității gastro-intestinale de către unul dintre medicamentele asociate (antispastic sau propulsiv), cu modificarea vitezei de absorbție a celui alt medicament;
- **În etapele de absorbție și eliminare:**
 - interacțiuni datorate modificării pH-ului, de către unul dintre medicamentele asociate, cu repercursiune asupra absorbției sau respectiv eliminării renale (reabsorbției tubulare pasive) a celui alt medicament;
- **În etapele de absorbție, distribuție și eliminare:**
 - interacțiuni de competiție la nivelul sistemelor membranare de transport activ, cu întârzierea transportului medicamentului ce prezintă afinitate mai mică;

• În etapa de transport:

- interacțiuni de deplasare de pe proteinele plasmatiche, cu efecte de supradozare relativă a medicamentului deplasat datorită afinității mai mici;

• În etapa de biotransformare:

- interacțiuni datorate inducției enzimatice încrucișate, cu diminuarea eficacității;
- interacțiuni datorate inhibiției enzimatice încrucișate, cu efecte de supradozare și exacerbare a RA;
- interacțiuni datorate competiției pentru același sistem enzimatic de biotransformare, cu efecte de supradozare;

Interacțiuni cu mecanism farmacocinetic, utilizate în terapeutică.

Exemplu:

- Asocierea perfuziei de carbonat acid de sodiu, în intoxicația cu medicamente acide (barbiturice, salicilați), induce alcalinizarea urinei, provocând disocierea toxicului acid în urina alcalină și diminuarea reabsorbției tubulare, cu grăbirea eliminării medicamentului acid, în forma disociată;

Exemple de interacțiuni farmacocinetice nedorite, contraindicate (CI) sau acceptate cu precauțiuni sunt prezentate în tabelele următoare.

TABELUL 2.1

Interacțiuni farmacocinetice medicament - medicament,
cu semnificație clinică
Etapă de absorbție (modificarea absorbției și biodisponibilității)

Medicamentele cu efectul afectat	Medicamentele cu care interacționează	Mecanismul farmacocinetice	Efectul clinic al asocierii
			<i>I. Terapie ineficace</i> (↓ Cp)
Tetraciclina, Floruri, Fluorochinolone (ciprofloxacina etc.) Bifosfonați (alendronat etc.)	- Antiacide (săruri de Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+}); - Antianemice (săruri de Fe^{2+} , Fe^{3+}) - Acidul citric (citric), - Antiacide (săruri de Ca^{2+})	↓ Absorbția p.o. (chelați neabsorbabili, sau flori de Al^{3+} neabsorbabile)	Efecte reciproce reduce; <i>precauție: interval de minim 2 h</i>
Antianemice (săruri de fier)	↓ Absorbția p.o. (săruri de fier neabsorbabile sau absorbție competitivă)		Efecte reciproce reduce; <i>precauție: interval de minim 2 h</i>
Bifosfonați antiosteoporotici (acid alendronic etc.). <i>Atenție!</i> <i>biodisponibilitate p.o. f. mică (1-2%), redusă în prezența alimentelor și băuturilor</i>	- Terapie calică, - Suplimente vitaminice-minerale, - Antiacide (săruri de Ca^{2+} , Al^{3+})	↓ sau anulată Absorbția p.o. (bifosfonați neabsorbabili)	Efecte reduce (compromiterea efectului antiosteoporotic); <i>precauție: interval de minim 2 h</i>
Anticoagulante cumarinice, Acid acetilsalicilic, Antianemice (săruri de fier), Barbiturice, Contraceptive orale, Diuretice tiazide, Glicozizi cardiotonici, Hormoni tiroidieni, Statine (atorvastatin etc.)	- Colestiramina (rășină hipocolosterolemiantă, fixatoare de acizi biliari)	↓ sau anulată Absorbția p.o. (adsorbție pe rășină și eliminare digestivă)	Efecte reduce (repercursiuni grave, în cazul anticoagulantelor și cardiotonicelor) <i>Precauție: administrarea distanțată de colestiramină (1h înainte sau 4 ore după)</i>
Cimetidina, Digoxina, Penicilina V	- Metoclopramid (propulsiv gastrointestinal)	↓ Absorbția p.o. (tranzit accelerat)	Efecte reduce (repercursiuni grave la digoxină); <i>Precauție: administrarea propulsivului la 1-2 ore, după</i>

TABELUL 2.1 (continuare)

Medicamentele cu efectul afectat	Medicamentele cu care interacționează	Mecanismul farmacocinetice	Efectul clinic al asocierii
Acid acetilsalicilic, Anticoagulante cumarinice, Azoli antimicotici (itraconazol, ketoconazol) Benzodiazepine, Captopril, Cimetidina, Chinolone, Digoxina, Fenotiazine antialergice și neuroleptice, Prednison, Propranolol, Săruri de Fe^{3+}	- Antiacide, - Inhibitori ai secreției gastrice (ranitidina, omeprazol etc.) → pH ↑	↓ Absorbția p.o. (mecanism farmacocinetice indirect, prin pH ↑)	Efecte reduce (repercursiuni grave în cazul anticoagulantelor cumarinice, digoxină); <i>Precauție: administrarea antiacidelor la 1-2 ore, după; adaptarea dozelor (anticoagulante cumarinice, digoxină), în cazul inhibitoarelor secreției gastrice</i>
Antianemice (săruri de fier)	- Acid ascorbic (vitamina C, citrice), - Cisteina	↑ Absorbția p.o.	<i>II. Efecte de supradozare, Risc crescut de RA</i> (↑ Cp) Biodisponibilitatea fierului crește
Levodopa, Paracetamol, Tetraciclina	- Metoclopramid (propulsiv gastrointestinal)	↑ Absorbția p.o. (tranzit accelerat)	RA, Efecte de supradozare (crize de HTA la levodopa etc.); <i>Precauție: administrarea propulsivului la 1-2 ore, după</i>
Acid valproic, Levodopa, Sulfonamide, Teofilina	- Antiacide (pH ↑) - Inhibitori ai secreției gastrice (ranitidina, omeprazol etc.) → pH ↑	↑ Absorbția p.o. (pH ↑)	RA, Efecte de supradozare; <i>Atenție! Teofilina are IT mic;</i> <i>Precauție: administrarea antiacidelor la 1-2 ore, după; reducerea corespunzătoare a posologiei (teofilina), în cazul inhibitoarelor secreției gastrice</i>

TABELUL 2.2

Interacțiuni farmacocinetice medicament - medicament,
cu semnificație clinică.

Etapă de transport în sânge
(deplasarea de pe proteinele plasmatică, cu creșterea Cp)

Medicamentele cu efectul afectat	Medicamentele cu care interacționează	Mecanismul farmacocinetice	Efectul clinic al asocierii
Anticoagulante cumarinice (acenocumarol, warfarina) <i>Atenție! legare importantă de proteinele plasmatică (peste 90 %)</i>	- AINS (fenilbutazona etc.); <i>legare de proteine peste 98 %</i> ; - Acid acetilsalicilic (doze mari antiinflamatoare); <i>legarea salicilatului sub 95 %</i> ; - Fibrati (fenofibrat etc.); <i>legare peste 95 %</i> ; - Sulfonamide antibacteriene; <i>legare peste 95 %, iar cele retard cca 98 %</i>	Deplasarea anticoagulantelor, de pe proteinele plasmatică	<i>Efecte de supradozare, Risc crescut de RA (↑ Cp)</i> Accidente hemoragice (posibil letale); <i>precauție: când este obligatorie asocierea, se reduce corespunzător posologia anticoagulantului (sub monitorizarea timpului de protrombină)</i>
Sulfoniluree antidiabetice (tolbutamida glibenclamida etc.); <i>Atenție! legare puternică de proteinele plasmatică, (cca 97 %)</i>	- AINS (fenilbutazona etc.); <i>legare de proteine peste 98 %</i> ; - Acid acetilsalicilic (doze mari antiinflamatoare); <i>legarea salicilatului sub 95 %</i> ; - Fibrati (fenofibrat etc.); <i>legare peste 95 %</i> ; - Sulfonamide antibacteriene; <i>legare peste 95 %, iar cele retard cca 98 %</i>	Deplasarea antidiabeticelor, de pe proteinele plasmatică	Hipoglicemie, comă hipoglicemică; <i>precauție: când este obligatorie asocierea, se reduce corespunzător posologia antidiabeticului (sub monitorizarea glicemiei)</i>

TABELUL 2.3

Interacțiuni farmacocinetice medicament - medicament, cu semnificație clinică.

Etapă de biotransformare
(inducția și inhibiția încrucișate, cu modificarea Cp)

Medicamentele cu efectul afectat	Medicamentele cu care interacționează	Mecanismul farmacocinetice	Efectul clinic al asocierii
Anestezic local (hidocaina)	- Antiepileptice (fenobarbital, fenitoina, primidona, carbamazepina); - Rifampicina - Glucocorticoizi;	↓ Biotransformarea (inducție enzimatică)	Terapie inefficace (↑ Cp) Efect scăzut anestezic
Antiaritmice (chinidina, disopiramidă, mexiletina)	- Antiepileptice (fenobarbital, fenitoina) - Rifampicina	↓ Biotransformarea (inducție enzimatică)	Ineficiența efectului antiaritmice
Antistamnice (teofilina)	- Rifampicina	↓ Biotransformarea (inducție enzimatică)	Efect scăzut antiastmatic
Anticoagulante cumarinice (acenocumarol, warfarina etc.)	- Antiepileptice (fenobarbital, fenitoina, primidona, carbamazepina); - Rifampicina	↓ Biotransformarea (inducție enzimatică)	Efect scăzut anticoagulant (accidente trombotice); se crește coresponsul anticoagulantului (sub monitorizarea timpului de protrombină)
Antidiabetice sulfoniluree (glibenclamida, tolbutamida)	- Antiepileptice (fenobarbital, fenitoina, primidona, carbamazepina); - Rifampicina	↓ Biotransformarea (inducție enzimatică)	Efect scăzut hipoglicemiant (posibilă coma diabetică); se crește coresponsul antidiabeticului (sub monitorizarea glicemiei)
Benzodiazepine grupul I (diazepam etc.)	- Antiepileptice (fenobarbital, fenitoina, primidona, carbamazepina); - Rifampicina	↓ Biotransformarea (inducție enzimatică)	Efect scăzut anxiolitic

Medicamentele cu efectul afectat	Medicamentele cu care interacționează	Mecanismul farmacocinetic	Efectul clinic al asocierii
Beta- adrenomimetice lipofile (propranolol etc.)	- Antihipertensive (fenobarbital, fentolol, primidol, carbamazepin); - Rifampicină	↓ Biotransformarea (inducție enzimatică)	Efect scăzut antiHTA, antianghinos, antiaritmice
Biocantele canalelor de calciu (tip diltiazem, nifedipin, verapamil)	- Antihipertensive (fenobarbital, fentolol, primidol, carbamazepin); - Glucocorticoizi; - Rifampicină	↓ Biotransformarea (inducție enzimatică)	Efect scăzut antiHTA, antianghinos, antiaritmice
Cardiotonice digitale (digitoxina)	- Antihipertensive (fenobarbital, fentolol, primidol, carbamazepin); - Rifampicină	↓ Biotransformarea (inducție enzimatică)	Efect scăzut cardiotonic (risc de decompensare)
Contraceptive orale estroprogestative	- Antihipertensive (fenobarbital, fentolol, primidol, carbamazepin); - Rifampicină	↓ Biotransformarea (inducție enzimatică)	Ineficiența contracepției; <i>precauție: se aplică o altă măsură de contracepție</i>
Glucocorticoizi (prednison etc.)	- Antihipertensive (fenobarbital, fentolol, primidol, carbamazepin); - Rifampicină	↓ Biotransformarea (inducție enzimatică)	Efect scăzut glucocortico-steroidic (repercurșuni grave în criza de astm bronșic sau șocul anafilactic)
Morfinoanestezice (alfentanil, sufentanil, metadona)	- Antihipertensive (fenobarbital, fentolol, primidol, carbamazepin); - Glucocorticoizi; - Rifampicină	↓ Biotransformarea (inducție enzimatică)	Analgizie redusă
Paracetamol	- Antihipertensive (fenobarbital etc.); - Rifampicină	↓ Biotransformarea (inducție enzimatică)	Exacerbarea toxicității hepatice

TABELUL 2.3 (continuare)

Medicamentele cu efectul afectat	Medicamentele cu care interacționează	Mecanismul farmacocinetic	Efectul clinic al asocierii
Antiaritmice (chinidina, flecainida, propafenona)	- Amiodarona (antiaritmice); - Anti- H ₂ (cimetidina); - Paracetamol	↓ Biotransformarea (inducție enzimatică)	Efecte de supradozare a chinidinei (Bloc A-V, aritmii)
Antistamice (teofilina)	- Anti- H ₂ (cimetidina, ranitidina); - Paracetamol; - Macrolide (eritromicina, claritromicina)	↓ Biotransformarea (inducție enzimatică)	Efecte de supradozare a teofilinei (insomnie, tahicardie, convulsii); <i>atenție! teofilina are IT mic; pre-generația a 2-a (famotidina, nizatidina, roxatidina) reduce dozele de teofilina (sub monitorizarea Cp), în cazul unui tratament antimicrobian inevitabil.</i>
Anticoagulante cumarinice (acenocumarol, warfarina)	- Amiodarona (antiaritmice); - Anti- H ₂ (cimetidina, ranitidina); - Antimicotice azoli (fluconazol, itraconazol, keticonazol); - Cloramfenicol; - Fenilbutazona; - Inhibitori pompei de protoni (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol); - Macrolide (eritromicina, claritromicina); - Paracetamol	↓ Biotransformarea (inducție enzimatică)	Accidente hemoragice; <i>Asocieri CII Indicate: anti-H₂ de generația a 2-a (famotidina, nizatidina, roxatidina)sau pantoprazol (= inhibitori enzimatici nesemnificativi clinic)</i>
Antidiabetice (glibenclamidă, tolbutamidă etc.)	- Anti- H ₂ (cimetidina); - Antimicotice azoli (fluconazol, itraconazol, keticonazol); - Cloramfenicol; - Fenilbutazona; - Paracetamol	↓ Biotransformarea (inducție enzimatică)	Hipoglicemie, posibilă comă hipoglicemică

TABELUL 2.3 (continuare)

TABELUL 2.3 (continuare)

Medicamentele cu efectul afectat	Medicamentele cu care interacționează	Mecanismul farmacocinetic	Efectul clinic al asocierii
Antiepileptice (barbiturice, fenitoină, carbamazepină)	- Anticoagulante orale cumarinice (acenocumarol, warfarina); - Anti-H ₂ (cimetidina); - Antimicotice azoli (fluconazol, itraconazol, ketocconazol); - Cloramfenicol - Fenilbutazona - Inhibitorii pompei de protoni (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol); - Macrolide (eritromicina, claritromicina); - Paracetamol	↓ Biotransformarea (inhibiție enzimatică)	Risc crescut de RA (fenitoină: ataxie, letargie, nistagmus); Precușie: evitarea asocierilor; In cazul unui tratament inevitabil prelungit, cu anticoagulanți, monitorizarea Cp a fenitoinel.
Antihistaminice H ₁ , generația a 2-a (astemizol, terfenadina); <i>excepție: loratadina (biotransformată de CYP3A4 și CYP2D4)</i>	Anti-H ₂ (cimetidina, ranitidina); Antimicotice azoli (fluconazol, itraconazol, ketocconazol); Macrolide (eritromicina, claritromicina)	↓ Biotransformarea (inhibiție enzimatică a izoformei CYP3A4)	Efecte de supradozare a anti-histaminicului (aritmii cardiace, risc crescut de torsada ventriculilor); Precușie: evitarea asocierii
Benzodiazepine grupul I (diazepam etc.)	Anti-H ₂ (cimetidina, ranitidina); Antimicotice azoli (fluconazol, ketocconazol, itraconazol); Contraceptive orale; Inhibitorii pompei de protoni (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol); Macrolide (eritromicina, claritromicina)	↓ Biotransformarea (inhibiție enzimatică a izoformei CYP3A4)	Efecte de supradozare a benzodiazepinei (somnolență, miastenie etc.)

TABELUL 2.3 (continuare)

Medicamentele cu efectul afectat	Medicamentele cu care interacționează	Mecanismul farmacocinetic	Efectul clinic al asocierii
Beta-adrenolitice lipofile (propranolol etc.)	Anti-H ₂ (cimetidina, ranitidina); Inhibitorii pompei de protoni (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol)	↓ Biotransformarea (inhibiție enzimatică a izoformei CYP3A4)	Efecte de supradozare a beta-adrenolitice (bradicardie, bloc A-V)
Blocantele canalelor de calciu (nifedipina etc.)	Anti-H ₂ (cimetidina, ranitidina); Inhibiție enzimatică	↓ Biotransformarea (inhibiție enzimatică a izoformei CYP3A4)	Efecte de supradozare a blocanților calceice (HTA etc.)
Cardiotonice digitale (digitoxina)	Amiodarona (antiaritmice); Anti-H ₂ (cimetidina); Paracetamol	↓ Biotransformarea (inhibiție enzimatică)	Cresște toxicitatea cardiotonicelor (bradicardie, aritmii); Precușie: evitarea asocierii
Lidocaină	Anti-H ₂ (cimetidina)	↓ Biotransformarea (inhibiție enzimatică)	Cresște toxicitatea lidocainei
Morfina	Anti-H ₂ (cimetidina)	↓ Biotransformarea (inhibiție enzimatică)	Efecte de supradozare a morfinei (deprimare respiratorie, vomă)
Statine hipocolesterolizante (atorvastatina, lovastatina, simvastatina)	Antimicotice azoli (fluconazol, ketocconazol, itraconazol); Macrolide (eritromicina, claritromicina)	↓ Biotransformarea (inhibiție enzimatică a izoformei CYP3A4)	Risc crescut de rabdomioliză indusă de statine; precușie: evitarea asocierii

TABELUL 2.4

Interacțiuni farmacocinetice medicament - medicament,
cu semnificație clinică.
Etapa de biotransformare (încetarea inducției enzimaticе,
cu normalizarea biotransformării și creșterea Cp)

Medicamentele cu efectul afectat	Medicamentele cu care interacționează	Mecanismul farmacocinetic	Efectul clinic al asocierii
Anticoagulante cumarinice (acenocumarol, warfarina)	- Barbiturice - Carbamazepina - Rifampicina (la încetarea tratamentului prelungit)	Încetarea inducției enzimaticе (→ ↓ biotransformării ↑ Cp de anticoagulant)	Efecte de supradozare. Risc crescut de RA (↑ Cp) Hemoragii; Precauție: se reduce corespunzător doza de anticoagulant, sub monitorizarea timpului de protrombină

TABELUL 2.6

Interacțiuni farmacocinetice medicament - medicament,
cu semnificație clinică, în grupa antiepilepticelor.
Etapa de biotransformare (diverse mecanisme, cu modificarea Cp)
(după Stroescu V, 2001; modificat și completat)

Antiepilepticul modificador al cineticii	Antiepilepticul e cu efectul afectat	Mecanismul farmacocinetic	Influențarea concentrației plasmatice	Consecințele terapeutice și toxice
Acid valproic	Carbamazepină Fenitoină Fenobarbital Lamotrigină	scade metabolizarea (competiție* și inhibiție enzimatică)	crește	crește eficacitatea, toxicitatea
Carbamazepină	Fenitoină	scade metabolizarea (competiție* și inhibiție enzimatică)	crește	crește toxicitatea
Fenitoină	Acid valproic Clonazepam Etosuximidă Lamotrigină	crește metabolizarea (inducție enzimatică)	scade	scade eficacitatea
	Acid valproic Carbamazepină Clonazepam Etosuximidă Lamotrigină	crește metabolizarea (inducție enzimatică)	scade	scade eficacitatea
Fenobarbital	Primidonă	crește metabolizarea (inducție enzimatică)	crește (metabolizii activi)	crește eficacitatea, toxicitatea
	Fenobarbital	scade metabolizarea (competiție*)	crește	crește eficacitatea, toxicitatea

TABELUL 2.5

Interacțiuni farmacocinetice medicament - medicament,
cu semnificație clinică.
Etapa de biotransformare (diverse mecanisme)

Medicamentele cu efectul afectat	Medicamentele cu care interacționează	Mecanismul farmacocinetic	Efectul clinic al asocierii
Anticoagulante (warfarina)	Antiasmaticе antileucotriene Anti-CysLT-1 (zafirlukast); excepție: montelukast (biotransformat și de CYP3A4)	↓ Biotransformarea ↑ Cp de anticoagulant (competiție pentru izoforma CYP2C9)	↑ Timpul de protrombină, risc de accidente hemoragice
Antidepresive tipice amine tricerice terțiare (amitriptilina, clomipramina, imipramina)	Antipsihotice (clozapina, haloperidol, pimozid, risperidon, tioridazina)	↓ Biotransformarea (competiție pentru izoforma CYP2D6)	Risc crescut de RA și toxicitate, pentru ambele grupe; risc potențat de torsadă a vârfurilor (tahicardie ventriculară polimorfă, cu interval QT prelungit); precauție: evitarea asocierii
Antiparkinsonian L-DOPA	Vitamina B6 (piridoxina) = cofactor al decarboxilazelor	↑ Biotransformarea L-DOPA la dopamină, în periferie, ↓ Conc. L-DOPA în SNC	Scade efectul antiparkinsonian

TABELUL 2.6 (continuare)

Antiepilepticul modificator al cineticii	Antiepilepticul e cu efectul afectat	Mecanismul farmacocinetic	Influențarea concentrației plasmatică	Consecințele terapeutice și toxice
Fenobarbital Primidonă	Fenitoină	crește metabolizarea (inducție enzimatică)	scade	scade eficacitatea
	Acid valproic Carbamazepină Lamotrigină	scade metabolizarea (competiție*) crește metabolizarea (inducție enzimatică)	crește scade	crește eficacitatea, toxicitatea scade eficacitatea

* competiția pentru citocromul P450 izoformele CYP2C9 și CYP2C19

TABELUL 2.7

Interacțiuni farmacocinetice medicament - medicament,
cu semnificație clinică.
Etapă de eliminare

Medicamentele cu efectul afectat	Medicamentele cu care interacționează	Mecanismul farmacocinetic	Efectul clinic al asocierii
Aminoglicozide (amikacina, gentamicina, kanamicina, streptomycină)	- Diuretice saluretice (furosemid)	↓ Secreția tubulară activă a aminoglicozidelor	Efecte de supradozare, Risc crescut de RA (↑ Cp)
			Risc crescut de RA (nefrotoxicitate și ototoxicitate); precauție: se evită asocierea

2.2. INTERACȚIUNI FARMACODINAMICE

Mecanismele de interacțiune farmacodinamică se desfășoară la locurile de acțiune ale medicamentelor, în faza farmacodinamică.

Exemple de interacțiuni farmacodinamice nedorite, contraindicate (CI) sau acceptate cu precauții sunt prezentate în tabelele următoare.

TABELUL 2.8

Interacțiuni farmacodinamice medicament - medicament, cu semnificație clinică.
(Sinergism de potențare și antagonism)

Medicamentul cu efectul afectat	Medicamentele cu care interacționează	Mecanismul farmacodinamic	Efectul clinic al asocierii	I. Terapie inefficace	II. Efecte de supradozare. Risc crescut de RA
Adenozina (antiaritmic)	- Caffeina, cafeaua; - Teofilina, aminofilina (antiasmatic)	Antagonizarea efectului adenozinei (prin mecanismul bloant al receptorilor adenozinei)	Reducerea eficienței adenozinei		
Antidiabetice (tolbutamida etc.)	- Diuretice tiazide (hidroclorotiazida) - Glucocorticoستيروizi	Antagonism de efect (hipoglicemiant și hiperglicemiant)	Efect hipoglicemiant scăzut, risc de comă diabetică; CI: asocierea cu tiazide precauție: asocierea cu glucocorticoizi, sub adaptarea posologiei antidiabetului		
Antihipertensiv simpatic	Antidepresive triciclice	Antagonism de efect (prin creșterea catecolaminelor)	Efectul antihipertensiv diminuat		
Antiparkinsonian L-DOPA și agoniști D ₂	Antivomitive antidopaminergice (proclorperazina, tietilperazina, metoclopramid) exceptie: domperidon (nu difuzează în SNC)	Antagonism competitiv pe receptorii dopaminergici D ₂	Ineficiența tratamentului antiparkinsonian și agravarea bolii		
Antiasmatic adrenomimetice selectiv beta-2 (salbutamol etc.)	Beta-blocante neselective (tip propranolol)	Antagonism competitiv pe receptorii adrenergici beta-2	Eficacitate redusă reciproc		
Bactericide (peniciline)	Bacteriostatice (tetraciline)	Antagonism de efect	Efectul bactericid scăzut		

TABELUL 2.8 (continuare)

Medicamentul cu efectul afectat	Mecanismul farmacodinamic	Efectul clinic al asocierii
Adenozina (antiaritmice)	- Benzodiazepine - Dipiridamol (antianginos)	Efecte de supradozare a adenozeinei
Anticoagulante cumarice (warfarina etc.)	Acid acetilsalicilic	Accidente hemoragice, sangerări digestive frecvente
Antidepresive (MAO, IMAO, (neselective, (irreversibile)	- Alimente bogate în tiramină - Alim. fermentată, pește afumat, bere etc.) - Amine simpatomimetice	Crize hipertensive, "cheese effect"
Antidiabete	Beta-adrenolitice neselective (tip propranolol)	Efecte de supradozare, risc de coma hipoglicemică; precauție: de evitat asocierea sau redusă corespunzător posologia antihipertensivului
Curatizante antidepolarizante (tip tubocurarină)	- Anestezice generale (eter etilic, halotan, enfluran) - Anestezice locale - Antiaritmice (chinidina) - Aminoglicozide (gentamicina etc.)	Risc de deprimare respiratorie cu apnee prelungită
Deprimante SNC (hipnotice, tranchilizante etc.)	Medicamente sub formă de săruri bromuri; - Antiasmatic PS- litice (tip ipratropium- Atrovent®); - Antispasice PS- litice (butilscolopamina etc.); Alte deprimante SNC (alcohol, hipnotice, antiepileptice)	Efecte de supradozare (la asociere prelungită)
Tranchilizante și Neuroleptice	Sinergism de potențare a efectelor deprimante SNC	Sedere excesivă, coma

Interacțiuni farmacodinamice medicament - medicament, cu semnificație clinică.

TABELUL 2.9

(consecutivă modificărilor în balanța hidro - electrolițică)

Medicamentul cu efectul afectat	Medicamentul ce alterează balanța hidro-electrolitică	Modificarea hidro-electrolitică	Efectul clinic al asocierii
Anestezice generale	Diuretice saluretice cu eficacitate înaltă (diuretice de ansă tip furosemid)	Na ⁺ scăzut (hiponatremie)	Deprimare SNC potențată, toxicitate crescută
Antiaritmice (chinidina, procainamida, hidocaina, fenitoina)	- Diuretice hipokalemizante (iazide și inrudite tip indapamid); - Laxative (cronice)	K ⁺ scăzut (hipokalemie)	Efect antiaritmice scăzut; risc de tahiaritmii ventriculare
Antiaritmice (chinidina, procainamida, hidocaina, fenitoina)	- Diuretice hipokalemizante (iazide și inrudite tip indapamid); - Laxative (cronice)	K ⁺ crescut (hiperkalemie)	Efectul deprimant cardiac, crescut
- Antihipertensive - Diuretice	Antiinflamatoare nesteroidice (AINS)	Retenție hidro-salină, volumie crescută	Efect hipotensiv scăzut
Glicozizi cardiotonici (digitoxina, digoxina)	- Corticosteroizi; - Diuretice hipokalemizante (iazide și inrudite tip indapamid); - Laxative (cronice)	K ⁺ scăzut (hipokalemie)	Toxicitatea glicozizilor cardiotonici crescută; recomandare: corectare cu KCl
Glicozizi cardiotonici (digitoxina, digoxina)	- Diuretice hiperkalemizante (antialdosteronice tip spironolactona)	K ⁺ crescut (hiperkalemie)	Efectul cardiotonic scăzut
Săruri Li ⁺	Antiacide cu Na ⁺ (NaHCO ₃)	Na ⁺ crescut (hipernatremie)	Efectul Li ⁺ scăzut (eliminare crescută)
Săruri Li ⁺	Diuretice saluretice cu eficacitate înaltă (de ansă tip furosemid)	Na ⁺ scăzut (hiponatremie)*	Toxicitatea Li ⁺ crescută (eliminare redusă)

* Hiponatremia (consecință a unui regim desodat sau unei transpirații puternice) atrage scăderea eliminării renale a Li⁺ (prin creșterea reabsorbției tubulare) cu ridicarea litemiei și risc de supradozaj.

Atenție! Este contraindicată asocierea a două benzodiazepine (de ex. hipnotică și anxiolitică), deoarece apare un sinergism de adiție (prin competiția pentru situsurile benzodiazepinelor de pe complexul receptor GABA, cu deplăsare reciprocă), însoțit de scăderea efectelor, cu tendința pacientului la creșterea dozelor, efecte de supradozare și intoxicație benzodiazepinică cu efecte paradoxale (agitație, dezorientare).

2.3. INTERACTIUNI FARMACOTOXICOLOGICE

Mecanismul de interacțiune farmacotoxicologică se manifestă prin potențarea efectelor adverse comune ale medicamentelor asociate.

Exemple (de reținut):

- Asocierea sulfamidelor antimicrobiene cu pirazolone (noraminofenazonă = metamilzol-Algocalmin®) exacerbează efectul advers leucopenizant până la agranulocitoză;
- Asocierea rifampicină cu isoniazidă potențează efectul toxic hepatic; este o asociere antituberculoasă acceptată, cu *precauția* de monitorizare a funcției hepatice; *Cit*: asocierea cu paracetamol ca automedicație prelungită sau repetată frecvent.
- Tratamentul cu aminoglicozide (având efect secundar blocant neuromuscular) potențează necontrolabil miorelaxarea indusă de miorelaxantele centrale, curarizante și unele anestezice generale (eter etilic, halotan, enfluran). Se evită asocierea.
- Asocierea de AINS inhibitori COX neselectivi (acid acetilsalicilic, fenilbutazona etc.) cu bifosonați antiosteoporotici (tip acid alendronic) crește riscul de ulcerări esofagiene și gastroduodenale; *precauție*: evitarea asocierii;
- Asocierea hipocolesterolemiantelor din grupele statine (tip atorvastatin) și fibrati (tip gemfibrozil) crește riscul de rabdomiolize fatale.
- Sindromul anticolinergic se manifestă cu efecte de blocaj colinergic central (confuzie, dezorientare, tulburări de memorie, comportament pseudodemential) și periferic muscarinic (atonie intestinală, retenție urinară, dureri glaucomatoase) și este provocat de asocierea a două sau mai multe medicamente cu efect anticolinergic: principal (antispasice, antiparkinsoniene tip trihexifenidil) sau secundar (antidepresive anine triciclice sedative, antipsihotice fenotiazine sedative și clozapina, antialergice fenotiazine).
- Sindromul serotoninergic, datorat unor acumulări de serotonină în sinapsele cerebrale, se manifestă prin simptomatologie cognitivă (agitație psihomotorie, confuzie), vegetativă (diaree, hTA sau HTA, hipertermie), somatică (tremor, hipertonie și rigiditate musculară) și este provocat de asocierea a două sau mai multe medicamente cu efect serotoninergic: principal (antidepresive IMAO, amine triciclice sau ISRS; antimigrenoase triptani) și secundar (petidina = analgezic morfonomimetic, tramadol = analgezic cu mecanism complex opioid, adrenergic și serotoninergic spinal).
- *Atenție!* A se evita asocierea între ele, a medicamentelor incriminate în inducerea *torsadei vârfului* (manifestată prin tahicardie ventriculară polymorfă, cu prelungirea intervalului QT), precum și asocierea acestora cu inhibitori enzimatici ai același izoforme CYP (vezi tabelele 3.1. și 1.3.).

TABELUL 2.10

Medicamente asociate	- Amfotericina B; - Cefalosporine; - Cisplatin; - Furosemid; - Polimixine	- Aminoglicozide (gentamicina, kanamicina)	- Analgezice- antipiretice- antispasice - Cispaltin; - Diuretice de anșă (furosemid, bumetanid)	- Aminoglicozide (amikacină, kanamicina etc.)	- Analgezice- antipiretice- antispasice - Sulfonamide antibacteriene (co-trimoxazol etc.)	- Simpatomimetice	- Efectele secundare cardiace	- Torsada vârfurilor (= prelungirea intervalului QT, cu tahicardie ventriculară polimorfă)	- Risc crescut de torsada vârfurilor, cu evoluție spre fibrilație ventriculară; precauție: evitarea prescrierii unui tratament cu antibiotice sau antialergice vizate, la pacienții sub tratament cronic cu antiaritmice, antihipertensive, antidepresive, antipsihotice sau antimalarice incriminate	- Hiperkalemia	- Risc de letalitate CI: asociera
Medicamente asociate	- Antiaritmice (chinidina, amiodaronă; - Antidepresive (amitriptilină, clomipramină, imipramină, doxepină); - Anpsihoice (clopapina, dopenidol, flufenazina, haloperidol, olanzapina, pimozid, risperidon, tiordazina); Antimalarice (cloroquina)	- Antiaritmice (chinidina, amiodaronă; - Antidepresive (amitriptilină, clomipramină, imipramină, doxepină); - Anpsihoice (clopapina, dopenidol, flufenazina, haloperidol, olanzapina, pimozid, risperidon, tiordazina); Antimalarice (cloroquina)	- AB și chimioterapice: Mecarolide (azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina); Fluorochinolone (moxifloxacin); Azoli (fluconazol, keticonazol); Imidazoli (metronidazol); - Antialergice anti- H1 generația a 2-a (astemizol, terfenadina) Diuretice antiadosteronice (spironolactona, amilorid,	- Antiaritmice (chinidina, amiodaronă; - Antidepresive (amitriptilină, clomipramină, imipramină, doxepină); - Anpsihoice (clopapina, dopenidol, flufenazina, haloperidol, olanzapina, pimozid, risperidon, tiordazina); Antimalarice (cloroquina)	- Analgezice- antipiretice- antispasice - Cispaltin; - Diuretice de anșă (furosemid, bumetanid)	- Simpatomimetice	- Efectele secundare cardiace	- Torsada vârfurilor (= prelungirea intervalului QT, cu tahicardie ventriculară polimorfă)	- Risc crescut de torsada vârfurilor, cu evoluție spre fibrilație ventriculară; precauție: evitarea prescrierii unui tratament cu antibiotice sau antialergice vizate, la pacienții sub tratament cronic cu antiaritmice, antihipertensive, antidepresive, antipsihotice sau antimalarice incriminate	- Hiperkalemia	- Risc de letalitate CI: asociera

Medicamente asociate	Medicamente asociate	Efectul advers comun (potențat)	Efectul clinic al asocierii
Antistopitorice antiretrovirale (acid acetilsalicilic, fenilbutazona etc.)	AINS inhibitori COX neselectivi	Efectul proulcerativ comun și gastric esofagită și gastrită esofagiene și gastrorododenale; Crește riscul de ulceratii	Sindrom anticolinergic Precuafie: evitarea asocierii (blocaj colinergic central și periferic muscarinic); Precuafie: evitarea asocierii
Antidepresive ISRS (citalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralina)	- Antidepresive tricipice (amine tricipice), IMAO și atipice; - Analgezice morfomimetice (petidina, tramadol) - Antimigrenozose triptani (sumatriptan etc.) - Simpatomimetice; - IMAO și IMAO-A	Efectele secundare de tip simpatomimetic	Sindrom serotoninergic (agitație, confuzie, HTA, hipertermie, tremor, ataxie etc.); CI: asocierea; precauție: interval coreșpunzător între tratamente
Antiparkinsoniene dopaminergice (L-DOPA)	- Carbenicilina; - Cetalosporine metiliotetrazolice; - Cefamandol, cefoperazona (= AB, cu efect secundar antiagregant plachetar, la doze mari sau în IR) Blocant calcic (tip verapamil sau diltiazem)	Efectul secundar simpatomimetic	Crește riscul de accidente hemoragice; Precuafie: evitarea asocierii
Antitrombotice: antiagregante plachetare, anticoagulante		Efectul antiagregant plachetar	Deprimare cardiacă severă (bradicardie, bloc A-V)
Beta-adrenolitice		Efectul cronotrop și dromotrop negativ	

TABELUL 2.10 (continuare)

Medicamente asociate	Medicamente asociate	Efectul advers comun (potențat)	Efectul clinic al asocierii
Curățante (= miorelaxante periferice)	- Anestezice generale miorelaxante (eter, halotan, enfluran); - Miorelaxante centrale; - Tranchilizante miorelaxante (diazepam, meprobamat) - Polimixina B Rifampicina (antituberculos)	Efectul miorelaxant comun	Risc de toxicitate hepatică manifestă (= risc acceptat, sub monitorizare); precauție: monitorizarea periodică a funcției hepatice
Izoniazida (antituberculos)	Rifampicina (antituberculos)	Efectul toxic hepatic comun	Risc de toxicitate hepatică manifestă; CI: asocierea
Izoniazida sau și rifampicina (antituberculoase)	Paracetamol (ca analgezic-antipiretic)	Efectul toxic hepatic	Risc de toxicitate hepatică manifestă; CI: asocierea
Statine hipo-colesterolizante (atorvastatin, lovastatin, simvastatin)	Fibrați hipo-colesterolizanti (gemfibrozil etc.)	Miopatii (miozită, mialgie, rabdomioliză)	Risc crescut de rabdomioliză fatală; CI: asocierea

TABELUL 2.10 (continuare)

ANEXA IV

SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE ȘI DROGURI BIOTRANSFORMATE DE SISTEMUL OXIDAZIC MICROZOMAL HEPATIC (SOMH), PE CALEA CITOCROMULUI P450 (CYP)

Sistemul oxidazic microzomal hepatic (SOMH) utilizează calea citocromului P450 (CYP). Citocromul P450 prezintă numeroase izoforme.

SOMH este un sistem enzimatic nespecific, care catalizează biotransformări pe șapte căi enzimatice. În consecință, SOMH biotransformă un număr mare de substanțe medicamentoase, între care pot interveni interacțiuni.

La asocierea substanțelor medicamentoase, interven interacțiuni la nivelul izoformei CYP comune de biotransformare. Interacțiunile pot fi datorate:

- competiției pentru aceeași izoformă, cu efecte de supradozare;
- inhibiției enzimatică încrucișate, cu efecte de supradozare;
- inducției enzimatică încrucișate, cu diminuarea eficacității.

Izoforma CYP3A4 biotransformă cel mai mare număr de substanțe medicamentoase. Ca urmare, interacțiunile medicamentelor biotransformate de această izoformă sunt extrem de numeroase și au răsunet clinic.

În concluzie, cunoașterea tipurilor de izoforme CYP ce intervin în biotransformarea fiecărui medicament este de importanță clinică.

TABELUL 1

Substanțe medicamentoase și droguri biotransformate de
izoformele de citocrom P₄₅₀ (CYP)

Izoforma CYP	Substanțe biotransformate		
1A2	Antipirină	Fenacetină	Tamoxifen
	Cafeină	Fluvoxamină	Teofilină
	Carbamazepină	Omeprazol	Ticlopidină
	Clomipramină	Paracetamol	Warfarină
	Clozapină	Tacrin	
2A6	Cumarine (warfarină etc.)		
2B6	Bupropiona	Selegilina	Sertralina
2C8	Ciclofosfamidă		
	Carbamazepină		

TABELUL 1 (continuare)

Izoforma CYP		Substanțe biotransformate	
2C9	Benzodiazepine grupul I (tip diazepam) Carbamazepină Diclofenac Fenitoină Fenobarbital	Fluvastatină	Sulfafenazol
		Hexobarbital	Tolbutamidă
		Ibuprofen	Trimetadionă
		Montelukast	Valproat
		Naproxen	Warfarină, s-warfarină
2C19	Citalopram Clomipramină Diazepam Esomeprazol Fenitoină	Primidonă	Zafirlukast
		Fenobarbital	Primidonă
		Lansoprazol	Propranolol
		Naproxen	S-mefenitoină
		Omeprazol	Valproat
2D4	Lorazolină	Pantoprazol	
2D6	4-metoxiamfetamină Antidepresive amine triclice Clomipramină Clozapină Codeină Debrisoquin Dextrometorfan Dihidroergotamină Cloroxazonă Enfluran	Encainidă	Propafenonă
		Fenformină	Propoxifen
		Flecainidă	Risperidon
		Fluoxetin	Selegilină
		Haloperidol	Sparteina
		Hidrocodonă	Timolol
		Metoprolol	Tioridazină
		Oxicodonă	Tramadol
		Paroxetin	Venlafaxin
		Etanol	Izoniazidă
2E1		Halotan	Paracetamol
3A4	Alfentanil Alprazolam Amiodaronă Astemizol Atorvastatină Carbamazepină Chinidină Ciclosporine Cimetidină Cisaprid Clarithromicină Cocaină Cortizol Dapsonă Diazepam Dihidroergotamină Diltiazem Eritromicină Esomeprazol Ethinilestradiol Felodipină Fentanil	Fluconazol	Rifampicină
		Itraconazol	Ritonavir
		Gestoden	Saquinavir
		Glucocorticoizi	Sildenafil
		Indinavir	Simvastatină
		Itraconazol	Spirolactonă
		Ketoconazol	Sufentanil
		Lansoprazol	Sulfametoxazol
		Lidocaină	Tacrolimus
		Loratadină	Tamoxifen
		Lovastatină	Terfenadină
		Metipristonă	Tiagabin
		Metadonă	Teofilină
		Miconazol	Terfenadină
		Midazolam	Testosteron
		Montelukast	Tetrahidrocanabinol
		Nifedipină	Tramadol
		Omeprazol	Triazolam
		Paclitaxel	Troleandomicină
		Paracetamol	Verapamil
		Pimozid	Zonisamid
		Progesteron	

TABELUL 2

Inductori enzimatici ai izoformelor CYP

Izoforma CYP	Inductori enzimatici	
1A2	Fumul de țigară	Legume (mai ales crucifere)
	Măncarea procesată la cald	Omeprazol
2C9	Barbiturice	Fenitoină
	Carbamazepină	Rifampicină
2C19	Barbiturice	Rifampicină
2E1	Etanol	Izoniazidă
3A4	Barbiturice	Fenilbutazona
	Carbamazepină	Fenitoină
	Glucocorticoizi	Rifampicină
	Griseofulvina	

TABELUL 3

Inhibitori enzimatici ai izoformei CYP 3A4

Antimicotice azoli (ketoconazol, itraconazol)
Antiretrovirale (indinavir, ritonavir, saquinavir)
Antitumorale antiH ₂ (cimetidina, ranitidina)
Antitumorale benzimidazoli inhibitori ai pompei de protoni (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol)
Antidepresive inhibitoare ale recaptării serotoninei (fluoxetină, fluvoxamină)
Blocante ale canalelor de calciu (tip diltiazem și tip verapamil)
Grapefruit (fruct și suc)
Macrolide (eritromicina, claritromicina)

ANEXA V

REAȚII ADVERSE (RA) DE SEMNALAT IMEDIAT

Reacțiile adverse (RA) sunt reacțiile nedorite, dăunătoare, ce apar la dozele eficace terapeutice (OMS).

RA se pot manifesta sub forma unor boli, denumite "*boli iatrogene*" (gr. *iatros* = medic; → boli provocate de medic, prin medicamente), boli ce constituie o adevărată patologie medicamentoasă, denumită "*patologie iatrogenă*".

Bolile și patologia iatrogenă sunt consecința practicării unei farmacoterapii neștiințifice și iraționale, pentru individ și societate.

Farmacoterapia neștiințifică și irațională se poate întâlni în:

- practica medicală (mai ales în asistența primară și de urgență, dar și în cea de specialitate referitor la moda de a prescrie abuziv medicamentele de ultimă oră, care nu sunt încă verificate în faza a IV-a de studii postmarketing);
- automedicația practică de pacient (neconsiliată de farmacist sau consiliată necorespunzător); de reținut faptul că un procent mare din populația ce manifestă simptome de boală acută sau cronică se supune automedicației (75% conform unei statistici derulate în Anglia, după Fraser R.C., 1999).

Prima măsură de urgență, în tratamentul unei boli iatrogene, constă în sistarea imediată a administrării medicamentului incriminat. De aceea depistarea precoce a etiologiei medicamentoase a unui simptom sau sindrom, ce survine neașteptat raportat la evoluția previzibilă a bolii tratate, este obligatorie. În afara acestei măsuri obligatorii, orice alt tratament poate fi doar paliativ, iar boala iatrogenă poate evolua rapid spre exitus.

În acest context, informarea pacientului, de către medic sau/și farmacist, asupra celor mai frecvente RA grave ce pot surveni tratamentului medicamentos și care trebuie raportate de urgență, reprezintă o măsură salutară pentru binele bolnavului și pentru reducerea procesului farmacoepidemiologic la nivelul populației.

Informarea în acest sens a pacienților, referitor la RA ale medicației OTC, revine farmacistului din farmacia de comunitate și este obligatorie.

RA sunt clasificate în tipuri, raportate la mecanismele de producere.

TABELUL 1
Tipurile de RA și mecanismele corespunzătoare de producere

Nr.	Tipul de RA	Mecanismul producerii
1	Efect secundar	- farmacodinamic
2	Efect toxic	- toxic organic
3	Efect cancerigen	- toxic genetic
4	Efect mutagen	- toxic genetic
5	Intoleranță: - congenitală (idiosincrazie) - dobândită (alergie)	- idiosincrazic (enzimopatie) - imuno-alergic
6	Efect imunosupresiv	- farmacodinamic - toxic
7	Toleranța	- imuno-alergic Adaptare fiziologică: "down" – reglare (desensibilizarea R)
8	Dependență: - psihică - fizică	- dependență de euforie - adaptare fiziologică compensatorie
9	Toxicomanie (= toleranță + dependență)	- "down"- reglare - dependență de euforie - adaptarea fiziologică compensatorie
10	RA la întreruperea administrării: - Efect "rebound" - Sindrom de sevraj	- "up" auto-reglare (sensibilizarea R din auto-sinapsă) - "up" hetero-reglare (sensibilizarea R din sinapsa cuplată) - feed-back negativ
11	Insuficiență funcțională glandulară Efect asupra reproducerii și asupra fătului	- toxic și farmacodinamic secundar

Toate tipurile de RA se manifestă *doză – dependent* (prezintă o corelație directă între doze și intensitatea și frecvența RA), fiind în general favorizate de supradozarea absolută (posologie agresivă) sau relativă (potențare prin mecanisme fiziologice sau farmacologice).

Excepție: intoleranța, atât cea congenitală (idiosincrazia), cât și cea dobândită (alergia). În intoleranță, manifestarea poate fi declanșată chiar la începutul tratamentului, de o doză efecace mică, deoarece răspunsul la acel medicament depinde în mod cu totul specific de individ și anume de o anumită particularitate individuală sau de grup (enzimopatie în cazul idiosincraziilor sau sensibilizare în cazul alergiilor).

Idiosincrazia este o intoleranță congenitală de grup, declanșată de o enzimopatie determinată genetic. Idiosincraziile reprezintă un tip de RA cu frecvență medie, redusă în populația globului. Excepție fac unele populații unde există o frecvență ridicată a unei enzimopatii. *Exemple:* deficiența de G-6PD la negri și albi mediteraneni; acatalazia în Elveția și Japonia; deficitul de pseudocolinesterază în Irak și Iran; acetilatorii rapizi, cu frecvență peste 90%, la rasa galbenă și la

eschimoșii canadieni. Deoarece studiile epidemiologice existente nu fac referire la frecvența enzimopatiilor generatoare de RA idiosincrazice, în România, nu abordăm acest tip de RA în ediția prezentă a cărții.

În tabelele ce urmează, vor fi prezentate RA prezizibile, de semnalat imediat, grupate după tipurile de RA (definite pe baza mecanismelor de producere). Exemplele sunt preluate după Cristea A.N., 1998 (Farmacologie generală) și completate după Cristea A.N., 2005 (Tratat de Farmacologie, sub redacția).

1. EFECTE SECUNDARE

RA de tip efecte secundare au o poziție specială în cadrul farmacotoxicologiei, deoarece sunt consecința directă sau indirectă a acțiunilor farmacodinamice secundare ale medicamentelor. Ca urmare, ele prezintă următoarele particularități:

- sunt cele mai numeroase, deoarece fiecare medicament are o serie de acțiuni secundare, pe lângă acțiunea principală, farmacoterapeutică (urmărită în terapeutică); chiar și cel mai selectiv medicament nu poate fi lipsit de un oarecare număr de acțiuni secundare și deci de efecte secundare;
- sunt anticipate chiar din etapa studiilor farmacodinamice;
- sunt totalmente prezizibile;
- pot să apară la oricare dintre indivizii tratați;
- dozele la care apar sunt în general doze efecace mari, peste doza efecace medie (peste DE₅₀), întrucât acțiunile farmacodinamice secundare apar în general (cu unele excepții) la doze mai mari comparativ cu acțiunea principală farmacoterapeutică, care este mai potentă; *excepție, exemple:* uscăciunea gurii (acțiune hiposecretorie salivară) produsă de doze sub antispastice de atropină; hipertonia ușoară (însoțită de deformarea srisului), din cadrul sindromului neurologic extrapiramidal parkinsonian provocat de neurolepticele tipice incisive (haloperidol, flufenazină etc.), la dozele efecace *prag* antipsihotice;
- sunt RA doză – dependente, manifestarea lor (frecvența apariției și intensitatea) fiind antrenată de supradozarea absolută (posologie exagerată) și favorizată de supradozarea relativă (potențarea prin dezechilibre electrolitice sau inhibiție enzimatică încrucișată);
- pot fi exacerbate pe fondul unei patologii asociate bolii tratate;
- pot fi evitate printr-o farmacografie științifică și rațională, bazată pe un raport beneficiu – risc corect calculat raportat la pacient și pe o posologie neagresivă corect apreciată raportat la starea pacientului.

Având în vedere caracteristicile RA de tip efecte secundare, nu vom prezenta nici o listă cu acest tip de RA, deoarece pe de o parte cunoașterea lor ține de cunoașterea întregii farmacodinamii, iar pe de altă parte fiind prezizibile ele pot și trebuie evitate de către medic, printr-o farmacoterapie științifică și rațională, individualizată și optimizată pentru fiecare pacient.

Același efect pozitiv poate și trebuie să-l aibă consilierea corectă de către farmacist a terapiei cu medicamentele OTC.

O serie de efecte secundare care antrenează măsuri de precauție (evitare sau adaptare a posologiei), în cazul unei patologii asociate bolii tratate cu medicamentul indicat, sunt evidențiate în Anexa: CI medicament – patologie.

2. EFECTE TOXICE

RA de tip efecte toxice sunt tulburări funcționale sau morfologice, diferite de acțiunile farmacodinamice (principala sau secundare) ale medicamentului și apar la o parte dintre indivizii tratați în condiții similare. Pot fi ușoare sau grave, uneori fatale.

Efectele toxice nu pot fi deduse din mecanismele acțiunilor farmacodinamice și din farmacodinamia medicamentului, așa cum este cazul efectelor secundare. În consecință ele trebuie cunoscute și reținute ca atare.

Efectele toxice respectă relația gradată doză – efect, ca și efectele secundare, fiind în general favorizate de supra dozarea absolută sau relativă, precum și de interacțiuni cu anumite medicamente.

Precauțiuni:

- evitarea medicamentelor cu efecte toxice asupra unui țesut sau organ deja afectat;
 - în mod special, contraindicarea medicamentelor cu toxicitate hepatică sau toxicitate renală, în insuficiența hepatică sau insuficiența renală.
- Unele dintre efectele toxice au mecanism imunologic.

TABELUL 2.1

RA toxice la nivelul sistemului nervos central și periferic

Efecte toxice	Medicamente (exemple)
Euforie (la doze terapeutice), psihoze de tip maniacal (la doze mari)	Glucocorticoizi (în hipercorticism de supradozare)
Manifestări psihotice, confuzie, halucinații, delir	AINS (AAS, ibuprofen, indometacin, sulindac), chinidina, chinolone (acid nalidixic), fluorochinolone, cloramfenicol, fenitoina
Stare confuzională, tulburări de memorie, dezorientare și halucinații – la vârstnici	Anticolinergice, barbiturice.
Tulburări psihice, euforie, agitație, insomnie	Izoniazida, clonidina, propranolol
Sindrom depresiv	AINS (ibuprofen, naproxen)
Tulburări nervoase: ataxie, dizartrie, nistagmus, tinitus	Fenitoina, nitrofurani (nitrofurantoina, furazolidona)
Convulsii (de tip toxic, nu secundar stimulării SNC)	Benzilpenicilina (doze f. mari), codeina (la copii sub 5 ani), chinolone (acid nalidixic), fluorochinolone, izoniazida, metronidazol (doze mari, prelungit), piperazina (doze mari)
Meningită aseptică (cefalee, febră, letargie), cu mecanism imunoalergic - la femei tinere	AINS (ibuprofen, naproxen, sulindac)

TABELUL 2.1 (continuare)

Efecte toxice	Medicamente (exemple)
Neuropatii - fără mialgie - cu mialgie	- Clorochina, hidroxiclorochina - Hipokalemiante, hipofosfatemiante
Neuropatie cu demielinizare segmentară	Perhexilina
Nevrită optică	Cloramfenicol, etambutol, izoniazida
Nevrite periferice, polinevrite, parestezii (antagonizare, prin asocierea cu vit. B6)	Dihidralazina, izoniazida, metronidazol (doze mari, prelungit), nitrofurani doze mari (nitrofurantoina, furazolidona), piperazina.

TABELUL 2.2

RA toxice la nivelul sistemului cardiovascular

Efecte toxice	Medicamente (exemple)
Evenimente ischemice trombotice cardiovasculare (IMA) și cerebrovasculare (stroke = AVC), fatale și non-fatale – risc crescut; CI la pacienți cu risc de evenimente ischemice cardio- și cerebrovasculare.	- Antiinflamatoare inhibitori specifici COX-2 (coxib: celecoxib- Celebrex®, etoricoxib- Arcoxia®, parecoxib- Dynastat®, valdecoxib- Bextra®, rofecoxib- Vioxx® retras în 2004); - Terapia hormonală estrogenică de substituție ca monoterapie (estrogen) sau biterapie (estrogen plus progesteron)
Aritmii ventriculare de tip torsada vârfurilor (prelungirea intervalului QT cu tahicardie ventriculară polimorfă), favorizate de asocierea cu inhibitori CYP3A4 sau a medicamentelor incriminate, între ele (www.torsades.org)	- <i>Antialergice anti-H1 generația a 2-a</i> , biotransformate de izoforma CYP3A4 (astemizol, terfenadina; excepție: loratadina, biotransformată de 2 izoforme, CYP3A4 și CYP2D4); - <i>Antiaritmice</i> (amiodarona, chinidina, disopiramide, ibutilida, procainamida, sotalol); - <i>Antibiotice și chimioterapice</i> (azoli antifungici ca fluconazol și ketoconazol, imidazoli ca metronidazol, fluorochinolone ca moxifloxacin, macrolide ca azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina, antimalarice ca clorochina, meflochina); - <i>Antidepressive</i> (amitriptilina, clomipramina, imipramina, doxepina); - <i>Antipsihotice</i> (clozapina, olanzapina, droperidol, haloperidol, flufenazina, tioridazina, pimozid, risperidon). CI: asocierea
Leziuni degenerative cardiace	Anticancerose citotoxice (daunorubicina, doxorubicina)

TABELUL 2.3

RA toxice la nivel sanguin

Efecte toxice	Medicamente (exemplu)
Aplazie medulară și anemie aplastică (poate să apară la săptămâni după oprirea tratamentului)	AINS (inclusiv AAS), antihipertensive IEC (captopril etc.), cloramfenicol
Supresia măduvei hematoformatoare (mielosupresie)	Clozapina (neuroleptic atipic, benzazepină), sulfamide antimicrobiene
Leucopenie până la agranulocitoză (toxică sau imunoalergică)	AINS (inclusiv AAS), antihipertensive IEC (captopril etc.), citostatice, clozapina (neuroleptic atipic, benzazepină), pirazolone (metamizol etc.), fenotiazine, sulfamide antimicrobiene
Trombocitopenie	AINS (inclusiv AAS), cefalosporine, metiltetrazolice (cefamandol, cefoperazona, cefotetan, latamoxef), citostatice, fenotiazine
Hemoliză cu anemie hemolitică (toxică, imunoalergică, idiosincrazică)	AINS (inclusiv AAS), medicamente oxidante, sulfamide antimicrobiene, vitamina K
Anemie megaloblastică	Antiepileptice (fenitoina, fenobarbital)
Metemoglobinemie	Derivați de anilină (fenacetină, paracetamol)
Hemosideroză, hemocromatoză	Săruri de fier (intoxicare cronică)
Hipercoagulabilitate până la tromboză și tromboembolie venoasă, precauții: CI în imobilizarea la pat: pauză 72 h înainte de actul chirurgical	Contraceptive orale, Raloxifen (antiosteoporotic SERM, generația II-a), Terapie estrogenică de substituție
Hipocoagulabilitate cu risc de sângerări, prin efect anticoagulant anti-vitamina K și antiagregant plachetar	Cefalosporine metiltetrazolice (cefamandol, cefoperazona, cefotetan, latamoxef)

TABELUL 2.4

RA toxice la nivelul aparatului respirator

Efecte toxice	Medicamente (exemplu)
Alveolită și fibroză pulmonară (cu tuse, dispnee și prognostic sever)	Antineoplazice (bleomicina, busulfan, ciclofosfamida, clorambucil, metotrexat)
Limfadenopatie hilară și mediastinală	Fenitoina

TABELUL 2.5

RA toxice la nivelul aparatului digestiv

Efecte toxice	Medicamente (exemplu)
Disgeuzie (tulburări ale gustului)	Antihipertensive IEC (în primele 3 luni: gust metalic și scăderea discriminării gustative)

TABELUL 2.5 (continuare)

Efecte toxice	Medicamente (exemplu)
Eroziuni și ulcerări esofagiene, mai rar ulcer gastric și duodenal, prin iritație esofagiană și gastrică (cu disfație, regurgitație acidă, dureri retrosternale) CI la pacienți cu probleme esofagiene sau gastroduodenale active	Antisteporice antiresoptive (aminobifosfonati: alendronat- Fosamax [®] , risedronat- Actonel [®] , pamidronat- Aredia [®]); precauții: administrare pe stomacul gol, cu peste 200 ml apă, păstrarea poziției ortostatice sau sezând, 30 minute; administrare 1/săptămână; întreruperea imediată a tratamentului la apariția primelor tulburări;
Stomatită (ulcerații cu dureri)	Antineoplazice (ciclofosfamida, metotrexat), antireumatismale (clorochina, săruri de aur)

TABELUL 2.6

RA toxice hepatice

Efecte toxice	Medicamente (exemplu)
Colestază intrahepatică și icter colestatic	Antidiabetice orale, contraceptive orale, estrogeni, fenotiazine antialergice și neuroleptice, nitrofurani (nitrofurantoina, furazolidona), rifampicina, ticlopidina, steroizi anabolizanți
Steatoză hepatică	Corticosteroidi, tetraciclina
Granulomatoză	Chinidina, hidralazina
Hepatotoxicitate (↑ transaminaze serice, hepatomegalie, hepatită, icter)	Acid nicotinic, anti-H2 (cimetidina, ranitidina), carbamazepina, eritromicina estolat, izoniazida, oxacilina, perhexilina, pirazinamida, rifampicina, sulfamide, vitamina A (doze mari, îndelungat)
Hepatită cronică activă	Alfa-metildopa, clorpromazina, halotan
Icter nuclear (↑ bilirubina, la noul-născut și sugar)	Sulfamide antimicrobiene, vitamina K
Ciroză / hemosideroză, hemocromatoză	Săruri de fier
Citoliză hepatică	Anestezice generale halogenate (halotan, enfluran), antimalarice, citostatice, IMAO, izoniazida, metronidazol, paracetamol, rifampicina
Hepatită acută și subacută (prin leziuni necrotice)	AINS, alfa-metildopa, fenacetina, IMAO, izoniazida, mercaptopurina, paracetamol, rifampicina, sulfamide
Ciroză (prin leziuni necrotice)	Metotrexat (doze mari, îndelungat)
Necroză letală	Prazinamida (la doze mari)
Adenom și tromboză suprahepatică	Contraceptive orale
Carcinom hepatocelular	Steroizi androgeni
Sindrom de hepatită virotică (rar, dar letal 20%)	Halotan, IMAO

TABELUL 2.7

RA toxice renale

Efecte toxice	Medicamente (exemplu)
Nefropatii: - intersitiale cronice - tubulointerstițiale	- Acid acetilsalicilic, fenacetina, meticilina; - Aminoglicozide, cefalosporine (cefalotina, cefalotridina), polimixina B, vancomicina, fenilbutazona, derivați iodați de contrast, citostatice (cisplatin)
Tubulopatii cronice (sindrom toxic tip Fanconi, cu poliurie și polidipsie)	Săruri de litiu, tetracicline perimate
Nefrocalculoză	Săruri de calciu, vitamina D (excesiv)
Cristalurie (cu iritația tubilor renali, hematurie, colici, obstrucție renală)	Sulfamide cu eliminare rapidă ca sulfafurazol (metaboliți acetilați, greu solubili la pH-ul acid urinar)
Nefrotoxicitate (cu hematurie, cilindruire, hipercreatininemie, uremie)	Amfotericina B (doze peste 3 g/cură)
Necroză tubulară acută	Polimixina B (doze mari inj)
Câncer de bazinet	Fenacetina în exces (metabolit 3-hidroxifenetidin)

TABELUL 2.8

RA ototoxice

Ototoxicitate	Medicamente (exemplu)
Coileară (tulburarea auzului, tinitus, surditate)	Aminoglicozide (mai ales kanamicina și amikacina), chinidina, diuretice de ansă (acid etacrinic, furosemid i.v.), salicilați inclusiv AAS (>6 g/zi), tobramicina, vancomicina
Vestibulară (greață, voma, nistagmus, tulburarea echilibrului, vertij)	Aminoglicozide (mai ales streptomicina și gentamicina), minociclina, tobramicina

TABELUL 2.9

RA la nivelul ochiului

Efecte toxice	Medicamente (exemplu)
Glaucom cu unghi deschis, reversibil	Glucocorticosteroizi (topic ocular) /boală genetică
- Tulburări de vedere - Vedere tulbură, fotofobie - Cataractă, diplopie, nistagmus	- Acid nalidixic, fluorochinolone - Chimidina - Corticosteroizi, fenitoina

TABELUL 2.9 (continuare)

Efecte toxice	Medicamente (exemplu)
Nevrită optică (afectarea fibrelor nervoase centrale și periferice) cu scăderea acuității vizuale, discromatopsie pentru roșu și verde, scotom central, doză- dependență	Etambutol – <i>precauție: control oftalmologic, înainte și în timpul tratamentului, la 2 luni.</i> Amiodarona
Microdepozite corneene galben-brune (frecvență 90%), reversibile lent	Fenotiazinele neuroleptice (clorpromazina, tiotridazina)
Retinită pigmentară (fără afectarea vederii)	Clorochina, hidroxiclorochina (doze mari, cea 3 ani, în poliartrita reumatoidă și lupus)
Retinopatii pigmentare (cu atrofia retinei și afectarea vederii, ireversibil), consecutiv cu pigmentarea galben-brună a irisului, corneei și retinei	

TABELUL 2.10

RA la nivelul mușchilor și țesutului conjunctiv

Efecte toxice	Medicamente (exemplu)
MIOPATII - Miastenii (anomalii de transmisie neuromusculară, de tip miorelaxant sau antidepolarizant) - Mopatii fără mialgie - Mopatii cu mialgie - Polimiozite cu mialgie - Miopatii cu mialgie, miastenii, miozite, ↑ CPK musculare în sânge	- Anxiolitice miorelaxante (diazepam, meprobamat, aminoglicozide, polimixine, beta-blocante, piritinol; - Beta-blocante, corticosteroizi (catabolism proteic); - Acid nalidixic, fluorochinolone, ciclosporine; - Anti-H ₂ (cimetidina, ranitidina), D-penicilamina, piritinol; - Fibrati (gemfibrozil), statine hipocolesterolizante inhibitori de HMG-CoA reductază (secundar deficitului în CoQ ₁₀): atorvastatin- Soris®, fluvastatin- Lescor®, lovastatin- Mevacor®, pravastatin- Lipostat®, simvastatin-Zocor®.
RABDOMIOLIZE (lezuni acute multiple ale fibrelor musculare striate, cu eliberarea în sânge a enzimei musculare CPK și mioglobinei), reversibile, rar fatale (în IR acută)	Anestezice generale (halotan), Analgezice (paracetamol, salicilați), Antibiotice (peniciline), Antidepresive (IMAO, litiu), AINS (ibuprofen), AIS (fluoroprednisolon), Beta-blocante, Curarizante, Diuretice (furosemid), Hormoni (insulina, vasopresina), Neuroleptice anti-D ₂ (secundar hipertonei musculare) Opiacee,

TABELUL 2.10 (continuare)

Efecte toxice	Medicamente (exemplu)
RABDOMIOLIZE (continuare)	Simpatomimetice, amfetaminice (secundar vasoconstricției cu ischemie musculară severă), Statine hipocolesterolizante inhibitori de HMG-CoA reductază (secundar deficitului în CoQ ₁₀), la doze mari și asociere cu fibrati (gemfibrozil); <i>precauții: Baycol®</i> , <i>Lypobay® retrasă în 2001; sistarea tratamentului la primele semne.</i>
Leziuni ale cartilajelor de creștere ale osului (la animale imature); <i>CI sau prudență spectrală: copil până la pubertate</i>	Acid nalidixic, fluorochinolone (ciprofloxacină, ofloxacină, norfloxacină etc.)
Sindrom de lupus eritematos	Fenitoină, nitrofuranii (furazolidonă, nitrofurantoină), beta-adrenolitice (mecanism imunologic, cu anticorpi antinucleari).
Colagenoze de tip poliartrită cronică evolutivă (P.C.E.) sau lupus eritematos diseminat (L.E.D.) (favorizate de deficiența genetică de N-acetiltransferază)	Medicamente biotransformate prin acelitare (dihidralazina, izoniazida, procainamida, sulfamide etc.)
Hipertermie malignă cu rigiditate musculară și evoluție severă spre exitus (rară, în predispoziție genetică)	Anestezice generale (halotan), curarizante depolarizante (suxametoniu)

TABELUL 2.11

RA toxice la nivelul osului și dinții

Efecte toxice	Medicamente (exemplu)
Afectarea dinții de lapte (la administrarea în a 2-a jumătate a sarcinii) și definitivă (la copii sub 8 ani)	Tetraciline (acumulare în dinți, sub formă de chelați cu ortofosfat de calciu)
Inhibarea creșterii la copii (irreversibilă la doze mari, repetate, până la pubertate)	Corticosteroidi, tetraciline (acumulare în oase, sub formă de chelați cu ortofosfat de calciu)
Osteoporoza (vertebre, coaste)	Corticosteroidi

TABELUL 2.12

RA toxice cutanate

Efecte toxice	Medicamente (exemplu)
Prurit	Antidepresive, barbiturice, contraceptive orale, opiacee
Erupție - acneiformă aseboică	- Bromuri, ioduri, halotan, contraceptive orale, steroizi, antiepileptice, antituberculoase, vitamina B ₁₂ ;

TABELUL 2.12 (continuare)

Efecte toxice	Medicamente (exemplu)
- buloasă seroasă	- Bromuri, ioduri, barbiturice, sulfamide, clonidina, piritinol;
- eczematoidă pruriginosă	- Antihistaminice, beta-adrenolitice (propranolol etc.), cloramfenicol, aminozide, penicilina, sulfamide, sulfoniluree, diuretice tiazide, aminoflina, chinidina, vitamina B ₁₂ ;
- lichenoidă	- Săruri de aur, fenilbutazona, antimalarice, fenotiazine, beta-adrenolitice, chinidina, aciclovir, piritinol
Eritem	
- polimorf	- Peniciline, sulfamide, tetraciline, pirazolonă, salicilați, fenitoină, barbiturice, diuretice tiazide, fenolfaleina;
- nodos	- Sulfamide, salicilați, bromuri, ioduri, săruri de aur, contraceptive orale
Purpură	Sulfamide, chinidină, pirazolonă, barbiturice, anticoagulante, săruri de aur, acid acetilsalicilic, indometacin, fenitoină, izoniazida, tiazide, citotoxice
Porfirie	Sulfamide, sulfoniluree antidiabetice, rifampicina, griseofulvina, barbiturice, fenitoină, acid acetilsalicilic, androgeni, estrogeni, contraceptive orale
Fotoreacții toxice	
- la administrare sistemică	- Fenotiazine, fluorochinolone, ketoconazol, sulfamide, tetraciline, AINS (ibuprofen, naproxen), griseofulvina, amiodarona (pigmentare cenușie, cu frecvență mare), antineoplazice (5-fluorouracil, metotrexat), retinoizi (etretinat, isotretinoid), barbiturice, acid nalidixic, edulcoranți (zaharină, ciclamat);
- de contact	- Tetraciline, sulfamide, hexaclorofen.
Eritem pigmentat fix	Barbiturice, codeină, acid acetilsalicilic, paracetamol, pirazolonă, sulfamide, tetraciline
Tulburări pigmentare	
- gri-bleu (unghii, mucoase)	- Antimalarice;
- brun (unghii, degete)	- Citostatice;
- brun (tip boala Addison)	- Contraceptive orale, corticotropina;
- albastru (osteom cutanat)	- Tetraciline;
- albastru-negru (cicatrice)	- Minociclina;
- gri-negru (dinți)	- Metaciclina;
- brun, violaceu sau gri-bleu	- Fenotiazine neuroleptice.
Alopecii	Citostatice (ciclofosfamidă), antitirodine (carbimazol), anticoagulante, fenitoină, beta-blocante, contraceptive orale, retinol (supradozare), săruri de aur
Dermatită exfoliativă (frison, febră, deces eventual)	Fenitoină, barbiturice, sulfamide, peniciline, fenotiazine, antimalarice, săruri de aur
Necroliză epidermică toxică (tetrală)	Barbiturice, fenitoină, amidopirina, fenilfuzazona, sulfamide, penicilina, cloramfenicol, ampicilina, rifampicina, beta-blocante, piritinol

TABELUL 2.13

RA toxice endocrine

RA toxice	Medicamente (exemple)
Hipercorticism (tip sindrom Cushing)	Corticosteroizi (tratament prelungit)
Tulburări genitale (oligospermie, azospermie, dereglări ale menstruelor, henoragii, involuția ovarelor)	Vitamina E (doze mari, cure lungi, repetate)

3. EFECTE CANCERIGENE

RA de tip efecte cancerigene au o latență foarte lungă (5-30 ani), raportat la faza tumorală. În consecință, acest tip de RA este de cele mai multe ori depistat la om, în faza a IV-a de studii postmarketing, extinse pe mulți ani sau chiar ulterior prin observații și statistici realizate în cadrul practicii medicale. Ca urmare, datele existente, privind RA cancerigene ale medicamentelor, sunt puține. Riscul RA cancerigene este inevitabil.

Precauții:

- *restricția utilizării medicamentelor depistate a avea potențial cancerigen, fundamentată pe raportul beneficiu/risc; individualizarea posologiei (doză, ritm, durată tratamentului), pe principiul posologiei minime care asigură o bună eficacitate calculată pentru fiecare individ în parte;*
- *prescrierea neabuzivă a medicamentelor noi intrate în terapie;*
- *practicarea unei farmacoterapii științifice și raționale, pentru fiecare pacient, raportat la oricare medicament.*

TABELUL 3.1

RA cancerigene	Medicamente (exemple)
Cancer gastric (risc crescut)	Aminofenazona (metabolitul nitrozaminic format la pH-ul acid gastric, în prezența alimentelor); <i>precauție: restricția utilizării</i>
Cancer de sân și de endometru (risc crescut)	Terapia estrogenică de substituție; <i>precauție: indicație strict pe baza raportului beneficiu/risc</i>
Cancer de endometru (risc crescut)	Antineoplazice antagoniști ai receptorilor estrogeni (tamoxifen), indicate în cancer mamar estrogeno- dependent
Tumori diverse	Vitamina B ₁₂ (favorizează evoluția, prin stimularea sintezei de ADN); <i>precauție: CI în cancer</i>
Efect cancerigen (pe rozătoare)	Antihistaminice H ₁ (astemizol, loratadina), antivomitive antagoniști 5-HT ₃ (ondansetron, dolisetron, granisetron, tropisetron), metronidazol

4. RA ALERGICE

Alergia (hipersensibilitatea sau sensibilizarea) la medicamente reprezintă o intoleranță dobândită, temporară sau permanentă, cu mecanism imunologic. Medicamentele se comportă ca haptene (antigeni incompleți).

Atenție! Alergia la medicamente reprezintă un tip de RA foarte periculos, cu un potențial letal ridicat, bazat pe particularitatea absenței relației gradate doză – efect, doze extrem de mici putând produce reacții alergice foarte grave, cu posibil sfârșit letal (edemul glotic, edemul angioneurotic, șocul anafilactic).

Atopia este un factor favorizant major. Indivizii atopici au o predispoziție ereditară, determinată genetic, pentru reacții alergice de tip I anafilactic și manifestă periodic diferite boli alergice (urticarie, eczemă constituțională, rinită și conjunctivită alergică, astm bronșic alergic, febră de fân).

Precauții: la atopici, sunt CI medicamentele alergizante; când acestea sunt strict necesare, se evită calea cutanată și căile mucoase (respiratorii, oculare), iar administrarea se face cu mare precauție, sub supraveghere medicală.

Șocul anafilactic medicamentos este rar, dar foarte grav și este declanșat în general (95% din cazuri), la administrare parenterală. Simptomele apar în câteva minute și constau în:

- bronhospasm și edem laringian, cu dispnee acută până la sufocare;
- hipotensiune arterială, până la colaps;

Evoluția este rapidă spre exitus, dacă nu se intervine de urgență.

Precauții: anamneza minuțioasă privind terenul atopic sau sensibilizarea dobândită, în cazul intenției de indicație a unui medicament cu potențial ridicat alergizant.

Tratamentul șocului anafilactic:

- adrenalină i.v. lent (0,1 – 0,5 mg în 10 ml, în 5 – 15 minute);
- hidrocortizon hemisuccinat 250 – 500 mg i.v. lent sau în perfuzie (în insuccesul adrenalinei).

Riscul RA alergice (inclusiv al șocului anafilactic) poate fi transformat dintr-un risc potențial imprevizibil și aparent inevitabil, în risc calculat și acceptat, prin instituirea unei anamneze minuțioase pentru depistarea unui eventual teren atopic sau unei sensibilizări la medicamente.

Exemplu:

Penicilina prezintă riscul potențial imprevizibil de șoc anafilactic, care este rar, dar potențial fatal. Cu toate acestea, penicilina este utilizată curent în faringita streptococică, deoarece riscul potențial de șoc anafilactic fatal, poate deveni un risc calculat și acceptat, deoarece poate fi evitat pe baza unei anamneze minuțioase.

Medicamentele alergizante declanșază diferite tipuri de RA, cu diverse manifestări clinice alergice, așa cum se exemplifică în tabelele următoare.

TABELUL 4.1

Tipuri de RA imunoalergice

Tipul de RA alergică	Agentul	Mecanismul imunologic
Reacții imediate		
Tip I anafilactic	Ig E reactive	- reacția antigen-Ig E, la nivelul mastocitelor sau bazofililor, cu eliberare de histamină și alte substanțe tisulare active
Tip II citotoxic	Ig G, Ig M	- reacția între Ig G și celulele sanguine purtătoare de antigen, cu efect citotoxic
Tip III mediat prin complexe imune	Ig G, Ig M	- complexe circulante antigen-Ig G, depuse în vasele mici, mediază inflamația
Reacții întârziate		
Tip IV mediat celular (tip tuberculină)	Linfocite T sensibilizate	- limfocitele T sensibilizate eliberează limfokine, ce mediază infiltrate monocelulare perivenerale

TABELUL 4.2

RA alergice de tip I anafilactic

Manifestări clinice	Medicamente alergizante
Șoc anafilactic (la administrare inj.), edem Quinke (edem angioneurotic), edem glotic, astm bronșic alergic, conjunctivită alergică, rinită alergică, erupții cutanate (urticarie, prurit)	HAPTENE: Peniciline (penicilina G inj., ampicilina, procainbenzilpenicilina etc.), cefalosporine, carbapenemi (imipenem), lincomicine (clindamicina), vancomicina, sulfonamide, nitrofurani (nitrofurantoina), rifampicina, substanțe iodate radiografice de contrast, dextransi i.v., morfina (eliberează histamină), morfinomimetice inclusiv tramadol (↑ serotonină), anestezice locale i.v., procaina (inj., topic), analgezice- antipiretice (AAS, paracetamol, metamizol etc.), AINS, beta-adrenolitice (propranolol etc.), cromoglicat sodic, antihipertensive IEC (captopril- frecvență 5% ← ↑ bradikinină și PG), vitamina B 12, vitamina B1 (inj.) ANTIGENI: enzime fibrinolice (streptochinaza)

Atenție! vancomicina, în soluție concentrată, la administrare injectabilă rapidă, poate provoca o reacție anafilactoidă trecătoare, caracteristică, cunoscută ca sindromul "om roșu" ("red men" sindrom).

TABELUL 4.3

RA alergice de tip II citotoxic

Manifestări clinice	Medicamente alergizante
Anemie hemolitică imună	Peniciline, sulfonamide, rifampicina, PAS, izoniiazida, fenacetina, chinidina
Granulocitopenie imună	Peniciline, sulfonamide, izoniiazida, pirazolone (metamizol, aminofenazona, fenilbutazona), sulfoniluree hipoglicemizante, tiouracil
Trombocitopenie imună	Sulfonamide, rifampicina, izoniiazida, tiouracil, chinina, chinidina, heparina, fenitoina, tiazide diuretice.

TABELUL 4.4

RA alergice de tip III, mediate prin complexe imune

Manifestări clinice	Medicamente alergizante
Boala serului	Peniciline (forme retard, ampicilina), sulfonamide, sulfoniluree hipoglicemizante, griseofulvina, tiouracil
Eozinofilie pulmonară (în cadrul unui sindrom pulmonar acut cu tuse, dispnee, febră)	Sulfonamide, PAS, nitroderivați (furazolidona, nitrofurantoina)
Vasculite	Peniciline, sulfonamide, izoniiazida, tiouracil
Nefrită interstițială acută	Peniciline (doze mari, mai ales metilicina), rifampicina
Glomerulonefrită cronică	Săruri de aur

TABELUL 4.5

RA alergice de tip IV, mediate celular

Manifestări clinice	Medicamente alergizante
Dermatite de contact	Aminoizide topice (neomicina, gentamicina)
Erupție maculo-papulară	Peniciline (ampicilina), cefalosporine, sulfonamide, barbiturice, antihipertensive IEC (captopril - frecvență 5%, în 1-a lună), fenolftaleina
Eritem polimorf	Sulfamide, peniciline (ampicilina), barbiturice, aspirina, fenazona, izoniiazida

Tuse seacă provoacă antihipertensivele IEC (captopril, enalapril etc.), prin excesul de bradichinină și prostaglandine pe care-l generează.

Sindroame severe pot fi declanșate de unele medicamente (prin mecanism alergotoxic):

- **Sindrom Lyell** (sin. Epidermiză toxică acută, Neuroliză ectodermică buloasă; clinic: erupție acută generalizată eritematobuloasă, uneori cu caracter hemoragic); *sulfonamide antimicrobiene retard*;
- **Sindrom Reye** (encefalopatie infantilă acută cu edem cerebral și steatoză hepatică masivă; clinic: debut brutal după un episod viral banal, cu vomă, delir, comă, crize convulsive, contracturi, hepatomegalie, hemoragii); *acid acetilsalicilic* (la copii sub 4 ani, pe fond de infecții virale);
- **Sindrom Stevens-Johnson** (sin. Ectodermoză erozivă; afecțiune în copilărie sau adolescență, cu evoluție benignă, vindecare în câteva săptămâni și posibile recidive; clinic: leziuni polimorfe, tegumentare sau mucoase bucale, conjunctivale, genitale, simptome pulmonare și stare generală alterată); *ampicilina, sulfonamide antimicrobiene retard*.

TABELUL 4.6

RA alergice de tip autoimun

Manifestări clinice	Medicamente
Anemie hemolitică autoimună	Alfa-metildopa
Hepatie autoimune	Sulfamide, PAS, izoniazida, fenotiazine, alfa-metildopa
Miastenii autoimune	D-penicilamina

Fotosensibilizare favorizată de expunerea la soare (erupții ezematiforme) pot induce unele medicamente (*exemple*): amiodarona, AINS (piroxicam) benzimidazolii inhibitori ai pompei gastrice de protoni (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol) (→fotosensibilizare gravă cu erupții cutanate, angioedem, șoc anafilactic), fenotiazine, fluorochinolone (perfloxacină, feroxacină), griseofulvină, sulfonamide, tetraciline (demeclociclina- risc crescut).

Co-sensibilizare (sensibilizare încrucișată) și RA alergice încrucișate (exemple):

- Procaina cu: procainamida;
- Paracetamol cu: procaina (inclusiv în loțiuni capilare de tip Gerovital sau Aslavit), sulfamide antimicrobiene, sulfoniluree antidiabetice;
- Sulfonamide antimicrobiene cu sulfonamide diuretice (tiazide: hidroclorotiazida; heterociclice: acetazolamida, indapamid, xipamid).

5. EFECTE IMUNOSUPRESIVE

RA imunosupresive constau în deprimarea sau suprimarea capacității imunitare de apărare și pot fi clasificate în două tipuri, în funcție de perioada de latență clinică:

- *Agranulocitoza*, cu manifestare clinică acută și evoluție dramatică imediată spre exitus, prin șoc toxiinfecțios (în cazul netratării corecte, de urgență);
- *Deficiența imunitară latentă*, cu evoluție mascată, tacită și manifestare clinică tardivă, cu posibilă evoluție spre letalitate, prin:
 - o infecții deosebit de grave;
 - o tumori maligne, dezvoltate pe fondul de imunosupresie.

Mecanismele implicate la nivelul sistemului imunitar, se încadrează în trei categorii:

- mecanism farmacodinamic secundar;
- mecanism toxic;
- mecanism imuno – alergic sau idiosincrazic.

Mecanismul alergic este extrem de periculos, prin particularitățile lui:

- absența relației gradate doză – efect;
 - timp de latență scurt;
 - sensibilizarea încrucișată între multe medicamente cu potențial alergicizant.
- RA imunosupresive sunt de luat în seamă, nu numai datorită gravității lor (iminență de moarte rapidă prin șoc toxiinfecțios sau respectiv evoluție lentă mascată spre letalitate, prin patologice “iatrogenă” deosebit de gravă, instalată pe fondul imunosupresiei achiziționate), ci și datorită numărului impresionant de mare al medicamentelor (clasice sau moderne) care prezintă RA imunosupresive. Chiar și levamisolul, cunoscut și utilizat ca imunostimulator, poate produce supresie imunitară fatală (agranulocitoză), pe terenul imunogenetic HLA-B27.

Măsurile de profilaxie a RA imunosupresive sunt:

- Cunoașterea medicamentelor cu potențial farmacotoxicologic imunosupresiv și a mecanismelor intime imunologice implicate;
 - Limitarea reglementată a utilizării medicamentelor cu potențial advers imunosupresiv, ridicat;
 - Folosirea neabuzivă, rațională, a tuturor medicamentelor incriminate în RA de imunosupresie;
 - Antibioterapie științifică și rațională pentru reducerea riscului de :
 - scădere a capacității de apărare imunitară,
 - ascensiune a rezistenței bacteriene,
 - eșec al antibioterapiei;
 - Reglementarea profilaxiei cu antibiotice în chirurgie, situație în care se potenează efectele imunosupresive ale:
 - stresului chirurgical și șocului hemoragic,
 - anestezicului general,
 - antibioterapiei profilactice,
- și crește posibilitatea dezvoltării complicațiilor post-operatorii;
- Limitarea rațională a terapiei cu antibiotice și chimioterapice în copilărie, în cursul dezvoltării sistemului imunitar;
 - Contraindicarea antibioterapiei empirice (fără antibiogramă) la diabetici;
 - Excluderea terapiei empirice cu sulfonamide, ce reduc capacitatea de apărare imunitară față de *Candida albicans*, la pacienții cu risc;
 - Monitorizarea imunitară a bolnavilor cu risc, tratați cu medicamente cu potențial ridicat imunosupresiv;
 - Asocierea în terapeutică a medicamentelor cu potențial ridicat imunosupresiv, cu medicamente imunostimulatoare, la bolnavii cu risc; de ex. în tratamentul colibacilozei și pielonefritelor cronice, asocierea antibioterapiei sau chimioterapiei de lungă durată, cu levamisol ca imunostimulant. (*Atenție!* exclusă administrarea de levamisol la indivizii de tip HLA-B27)

5.1. AGRANULOCITOZA

TABELUL 5.1

Medicamente ce induc agranulocitoză

Grupa farmacodinamică / medicamente
AINS, pirazolidindione (fenilbutazona, indometacin)
Analgezice – antipiretice, pirazolone (metamizol).
Anestezice generale inhalatorii și barbiturice i.v.
Antidepresive tipice: amine tri- și tetracelice;
Antidepresive atipice: amină tetracelică (mianserina).
Antipsihotice tipice: fenotiazine;
Antipsihotice atipice: benzazepine (clozapina).
Antibiotice și chimioterapice (cloramfenicol, peniciline anti stafilococice, lincomicine, fluorochinolone, sulfonamide, izoniazida, griseofulvina)
Antimalarice (chinina, primachina, clorochina, hidroxiclorochina)
Antihistaminice H1 fenotiazine (prometazina, alimemazina etc.);
Antihistaminice H2 (cimetidina, ranitidina)
Antitirodine (metiltiouracil)
Antidiabetice sulfoniluree (tolbutamida, glibenclamid etc.)
Antiaritmice (chinidina, propranolol)
Antihipertensive (IEC: captopril etc.)
Antitrematice (săruri de aur)
Beta- adrenomolice (propranolol etc.)
Diuretice sulfonamide (tiazidice: hidroclorotiazida; heterociclice: acetazolamida)

Viteza de instalare a agranulocitozei este în funcție de mecanismul implicat, fiind mare în cazul mecanismului imuno- alergic.

TABELUL 5.2

Viteza de instalare a agranulocitozei

Viteza instalării agranulocitozei	Mecanismul agranulocitozei	Medicamente (exemple)
3-12 săptămâni	toxic	fenotiazine
7-10 zile	imunologic (la prima expunere)	noraminofenazona (metamizol- Algocalmin®)
6-10 ore	imunologic (la subiect sensibilizat)	noraminofenazona (metamizol- Algocalmin®)

Agranulocitoza se manifestă clinic acut, dramatic, punând viața în pericol, prin șoc toxiinfecțios (letalitate 30 – 40%). Tratamentul agranulocitozei, făcut corect și de urgență, reduce mortalitatea prin șoc toxiinfecțios (sub 10%).

Tratamentul agranulocitozei:

- oprirea imediată a administrării medicamentului implicat;
- spitalizare și izolare în cameră sterilă;
- antibioterapie de urgență, cu asocieri de antibiotice bactericide, la doze maxime;
- transfuzie de granulocite;
- transplant medular (în aplazia ireversibilă).

5.2. DEFICIENȚA IMUNITARĂ LATENTĂ

TABELUL 5.3

Medicamente incriminate în RA de imuno-deficiență latentă
(după Cristea A.N., 1986)

Mecanismul imunodepresiv	Medicamente (exemple)
Acțiune hipoplazică medulară și supresia măduvei hematoformatoare - generală (→ aplazie medulară) - pe seria albă	- Cloramfenicol; - Sulfonamide, fenotiazine, antipsihotice atipice benzazepine (clozapina), antitirodine (tiouracil), AINS.
Deprimarea imunității celulare (inhibarea sintezei de ADN și mitozei limfocitare)	Alcool (cronic), anestezice generale, neuroleptice fenotiazinice și reserpina, tranchilizante benzodiazepinice, glicozizi cardiotonici, antibiotice (tetraciclina, rifampicina, eritromicina), chimioterapice (cotrimoxazol, nitrofurantoina)
Deprimarea imunității umorale (scăderea sintezei de anticorpi)	Nicotina (excesiv), anestezice generale, antiepileptice (fenitoina), neuroleptice fenotiazinice, antibiotice (streptomicina)
Inhibarea sintezei proteice în limfocite	AINS, citostatice, glucocorticosteroidi
Reducerea capacității citotoxice a macrofagelor și NK ("natural killer")	Nicotina, cloramfenicol
Reducerea capacității fagocitare a leucocitelor, prin inhibarea sistemului enzimatic microbicid (mieloperoxidaza), producător de peroxid de hidrogen	Anestezice locale (lidocaina), neuroleptice fenotiazine, sulfonamide
Acțiune limfocitotoxică directă	Antibiotice (cloramfenicol, tetraciclina, streptomicina)

6. TOLERANȚA, FARMACODEPENDENȚA, TOXICOMANIA

Toxicomania este o intoxicație cronică, ce include în grade diferite, trei tipuri de RA:

- farmacodependență psihică (definitivă);
- toleranță (obligatorie);

- farmacodependență fizică (neobligatorie).

Farmacodependența psihică constă în necesitatea psihică imperioasă de administrare continuă sau periodică a unei substanțe euforizante, procurate prin orice mijloc, pentru a obține o senzație de bine (euforie) sau pentru înlăturarea disconfortului psihic.

Precauții pentru evitarea instalării farmacodependenței psihice în farmacoterapie: dozele inițiale sunt doze minime eficiente; dozele inițiale sunt crescute strict funcție de necesitatea pacientului; tratamentul este de foarte scurtă durată; preferabil ca pacientul să nu cunoască tratamentul; excepție: tratamentul durerii canceroase, cu analgezice morfinomimetice.

Farmacodependența fizică se manifestă clinic, prin **sindromul de sevraj** (abstinență) declanșat la întreruperea administrării sau la reducerea importantă a dozelor. Farmacodependența fizică reclamă necesitatea continuării administrării substanței, pentru a evita simptomele neplăcute și uneori grave, ale sindromului de sevraj.

Precauția pentru evitarea declanșării sindromului de sevraj la sistarea farmacoterapiei: reducerea progresivă a dozelor.

Mecanismul declanșării sindromului de sevraj constă în instalarea unei reglări "up", într-o transmisie modulată de transmitia în care acționează substanța (vezi la Anexa: RA la sistarea farmacoterapiei).

Toleranța dobândită (obișnuința) constă în diminuarea progresivă a unora dintre efectele substanței, în urma administrării repetate; corolarul: obținerea aceluiași efect, cu doze mărite. Din punct de vedere terapeutic, consecința instalării obișnuinței este reprezentată de tendința mării dozei de medicament.

Atitudinea corectă farmacoterapeutică: înlocuirea medicamentului pentru care s-a instalat obișnuința, cu o altă structură chimică și eventual alt mecanism de acțiune.

Mecanismele instalării obișnuinței sunt: inducția enzimatică (posibil și inducția încrucișată) și/sau reglarea "down" a receptorilor.

Toxicomanile pot fi clasificate în două categorii, în funcție de gradul de farmacodependență psihică:

- **toxicomanii minore** (droguri sau medicamente cu potențial defarmacodependență psihică redus sau absent, care induc în principal toleranță și farmacodependență fizică): alcool, hipnotice (barbiturice: amobarbital, ciclobarbitol; benzodiazepine: nitrazepam, flunitrazepam, midazolam- Dormicum®, ciclopilone: zopiclon- Imovane®), tranchilizante (meprobamat, benzodiazepine), anorexigene centrale

amfetamine (amfepramona), antitusive centrale opioide (codeina, dextrometorfan), antiadreice opioide (t-ra de opiu, difenoxilat, difenoxin);

- **toxicomanii majore** (droguri sau medicamente euforizante- stupefiante, cu potențial de farmacodependență psihică ridicat): halucinogene (LSD, mescalina), canabis (marihuana, hașiș, tetrahidrocannabinol), kava (arcolina), PCP (fenciclidina), psihostimulante (amfetamine, cocaina, khat), opiace (opiu, heroina), analgezice morfinomimetice agoniști miu (naturale, de semisinteză și de sinteză).

Având în vedere consecințele dezastruase ale toxicomaniei, la nivel de individ și societate, drogurile aflate în categoria care poate induce toxicomanii majore sunt proscrise de legislație, iar medicamentele din această categorie intră în categoria stupefiantelor și sunt supuse unei legislații speciale privind prepararea, prescrierea, eliberarea, circulația și supravegherea substanțelor și produselor stupefiante.

TABELUL 6.1

Potențialul toxicomanogen al unor medicamente și droguri
(după Mutschler E., Derendorf H., 1995)

Substanța	Dependență psihică	Dependență fizică	Toleranță (obișnuință)
Barbiturice/alcool	++	++	+
Morfină	+++	+++	++
Cocaină	+++	+	-
Amfetamină	++	-	+
Mescalină/LSD	++	-	+
Cannabis (marihuana, hașiș)	++	-	+

Atenție! De reținut:

- Tranchilizantele benzodiazepine cu T1/2 scurt (alprazolam- Xanax®, triazolam, oxazepam, tofisopam- Grandaxin®) prezintă un sindrom de sevraj sever; **precauție:** reducerea posologiei treptat;

- Metadona- Sintalgon®, comparativ cu celelalte analgezice morfinomimetice, are un T1/2 lung (10 – 40 ore) și ca urmare are un sindrom de sevraj mai temperat (comparativ cu morfina), dar cu debut mai lent, cu manifestare după 36 – 72 ore și durată extinsă la cca 2 săptămâni;

- Pentazocina- Fortral®, analgezic morfinomimetic agonist kappa și antagonist miu, nu dezvoltă dependență psihică, ci numai toleranță și dependență fizică limitată;

- Anorexigenele amfetaminice, cu mecanism dopaminergic central

(Amfepramona- Regemon®, siburamina- Reducil®) au un potențial de farmacodependență psihică redus, comparativ cu amfetamina; totuși prezintă risc de abuz și pot dezvolta farmacodependență psihică, la tratamente prelunge, repetate; **precauție:** cure de 4 – 6 săptămâni, întrerupte prin pauze prelunge.

7. RA ASUPRA REPRODUCERII

Riscul farmacotoxicologic major este considerat la femeia gravidă, raportat la RA posibile asupra produsului de concepție, în diferitele stadii ale reproducerii și dezvoltării fătului.

Numeroase medicamente (lipofile, hidrofile, polare, disociate) pot difuza prin placentă, de la mamă la făt, unele putând realiza concentrații mari în compartimentul fetal, cu efecte dezastruoase.

Efectele sunt în funcție de stadiul de dezvoltare:

- **Gametogeneza:** aberații cromozomiale;
- **Blastogeneza** (săptămânile 1-3): efect letal;
- **Embriogeneza** (săptămânile 3-8):
 - o efect letal cu expulzia embrionului;
 - o efecte teratogene (efecte dismorfogene = malformații ale unor țesuturi sau organe, până la monstruozități incompatibile cu viața).
- **Fetogeneza** (săptămâna 9 – luna 9):
 - o efect letal, necesitând intervenție chirurgicală;
 - o malformații minore (exclusiv asupra aparatului genital, mai ales extern);
 - o encefalopatii (prin tulburări în histogeneza SNC);
 - o tulburări fiziologice.

- Perioada prenatală și obstetricală (travaliu):

- o suferințe ale fătului, cu consecințe grave imediate sau tardive;
- o accidente obstetricale.

În embriogeneza există o sensibilitate embriotoxică și teratogenă maximă, deoarece organele se află în faza critică de diferențiere.

Statisticile OMS indică medicamentele implicate în peste 1% din cazurile de malformații raportate. *Exemple:* antiepileptice (fenobarbital 6,4%, fenitoina 6,4%, primidona 3,7%); tranchilizante (diazepam 3,3%); antibiotice (ampicilina 1,4%).

Medicamentele contraindicate la femeia gravidă (tabelele următoare) sunt supuse unui regim restrictiv, conform reglementărilor în vigoare ale MSF.

După FDA, medicamentele cu efecte asupra reproducerii sunt clasificate în grupe (factori) de risc astfel:

- Factori de risc A – medicamente fără risc pe toată durata gestației, demonstrat experimental și clinic.
- Factori de risc B – nu există dovezi experimentale sau studii controlate la femeia în cursul primului și ultimului trimestru de sarcină.
- Factori de risc C – există dovezi experimentale de embriototoxicitate și teratogenitate evidente; se acceptă riscul, în cazul în care beneficiul scontat pentru mamă, justifică riscul potențial pentru făt.
- Factori de risc D – există dovezi evidente privind riscul pentru fătul uman; se acceptă riscul, în cazul unui beneficiu vital pentru mamă.
- Factori de risc X – există dovezi experimentale și clinice; *C/* la femeia gravidă și femeia fertilă în partea a 2-a a ciclului.

TABELUL 7.1

Medicamente proscrise la gravide, datorită potențialului teratogen

Grupe farmacodinamice / medicamente	Factor de risc	Efectele teratogene
Antineoplazice antimetabolizi (metotrexat, ciclofosfamidă, fluorouracil)	D	- Malformații cranio-faciale și membre; anomalii cerebrale, cu afectarea inteligenței și vorbirii;
<i>Hormoni</i>		
- Androgeni și progestative		- Masculinizarea fătului feminin (organele genitale externe);
- Estrogeni	X	- Feminizarea fătului masculin;
- dietilstilbestrol		- Adenocarcinom vaginal (în adolescență), malformații uterine, malformații ale tractului genito-urinar la bărbați;
- Contraceptive orale (estrogeni-progestative)	B	- Risc de pseudohermafroditism feminin și azoospermie la fătul masculin;
- Glucocorticoizi (doze mari)		- Malformații cardio-vasculare, cranio-faciale, membre;
<i>Medicamente cu acțiune pe SNC</i>		
<i>Antiepileptice</i>	D	- Malformații SNC (hidrocefalie), cardio-vasculare, oro-faringiene, degete, spina bifida, tubi renali;
- acid valproic		- Malformații cardiace, spina bifida, tubi renali;
- carbamazepina		- Sindromul hidantoinic fetal (fisuri palatine, malformații cardiace, degete, unghii, creștere retardată, deficit mental);
- fenitoina		- Malformații cardio-vasculare;
<i>Antidepresive</i>	D	- Malformații membre;
- litiu	D	- Malformații cranio-faciale;
- amine triciclice		
<i>Tranchilizante benzodiazepine</i> (diazepam etc.)	D	
Antidiabetice orale	X	- Malformații grave
Anticoagulante cumarinice (acenocumarol, warfarina)	X	- Malformații SNC și cranio-faciale, mortalitate fetală
Heparina (heparinele cu greutate moleculară peste 1000 nu difuzează prin placentă)	C	- Cazuri de letalitate fetală sau de prematuritate
Antihipertensive IEC și antagoniștii AT-1	X (trimestrul 2 și 3)	- Malformații craniene, tubi renali

TABELUL 7.1 (continuare)

Grupe farmacodinamice / medicamente	Factor de risc	Efectele teratogene
Derivații vitaminei A, retinoizi antiacneici (izotretinoin-Roaccutane®, etretinat-Tigason®)	X	- Malformații cardio-vasculare, SNC (hidrocefalie), timus și cranio-faciale <i>(precauție: evitarea sarcinii un an după oprirea tratamentului cu etretinat și o lună după izotretinoin);</i>
- Antitusive (clobutinol);		Efect teratogen (evidențiat la animale)
- Antimicotice - griseofulvina, - ketoconazol);	X C	
- Antitricomonazice (metronidazol)	B	Efect teratogen (evidențiat la animale); poate fi utilizat topic intravaginal.

TABELUL 7.2
Medicamente contraindicate la gravide, datorită potențialului fetotoxic

Grupe farmacodinamice / medicamente	Factor de risc	Riscul la făt și/sau nou-născut
<i>Medicamente cu acțiune pe SNC</i>		
- Opioid, morfină	C	- Deprimare respiratorie, sindrom de abstenență la nou-născut;
- Barbiturice	D	- Sedare, asfixie (în hipotensiune la mamă), sindrom de abstenență la nou-născut;
- Neuroleptice fenotiazine	B-C	- Sedare, deprimare respiratorie, sindrom extrapiramidal, retinopatie;
- Tranchilizante benzodiazepine	D	- Sedare, hipotermie;
- Benzodiazepine gr. I (tip diazepam), au difuziune placentară masivă → Cp fetoale > Cp materne	D	- Sedare, letargie, sindrom de sevraj în primele 3-4 zile de la naștere (agitație, sudorații, hipotermie, convulsii), detresă respiratorie neonatală;
AINS (indometacina)	B (primul trimestru) și D (ultimul trimestru)	Efecte toxice cardio-pulmonare de stază (IC dreaptă, detresă respiratorie, IR);
Salicilați, acid acetilsalicilic	C și D (ultimul trimestru)	Hemoragii (la doze mari);
Anestezice locale (lidocaină)		Bradicardie, deprimare respiratorie (în hipotensiunea postanestezic rahidiană), convulsii;
Antitirodine (ioduri, carbimazol, propiltiouracil)	D	Gușă, distrofiidie;

TABELUL 7.2 (continuare)

Grupe farmacodinamice / medicamente	Factor de risc	Riscul la făt și/sau nou-născut
Antidiabetice orale (clorpropamida, tolbutamida)	X	- Hipoglicemie;
Anticoagulante cumarinice (warfarina, acenocumarol)	X	- Hemoragii (la administrare în luna a 9-a);
Antihipertensive antagoniști AT-1 (candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan, valsartan)	X (în trimestrul 2 și 3)	- Efect aniproliferativ, cu deficit în dezvoltarea fătului (efectul AT / receptorii AT-2 predominanți la făt); leziuni renale și malformații faciale și craniene;
Beta-adrenolitice lipofile (tip propranolol)	B-C	- Deprimare respiratorie, bradicardie, hTA, hipoglicemie;
Diuretice saluretice (tiazide, furosemid)	C-D	- Scăderea debitului de perfuzie placentară, hiperuricemie fetală etc.;
Glucocorticosteroizi (doze mari în tratament de lungă durată)		- Risc de insuficiență corticosuprarenală acută la nou-născut
<i>Antibiotice și chimioterapice</i>		
- Cloramfenicol	D	- Colaps, <i>sindrom cenușiu</i> ;
- Tetraciline	D	- Dentiție anormală și colorată galben (lunile 4-9);
- Aminoglicozide	C	- Ototoxicitate (surditate congenitală, tulburări vestibulare de echilibru);
- Chinolone, fluorochinolone	D	- Artropatii (leziuni degenerative);
- Sulfonamide inclusiv cotrimoxazol	C	- Icter nuclear, anemie hemolitică (în deficitul de G-6-PD)
- Antimalarice	C (sfârșitul gestației)	- Trombocitopenie, retinopatie.

TABELUL 7.3
Medicamente ce pot produce accidente obstetricale

Stimulatoare ale motilității uterine	
- Ocitocice	- Ociticina, sparteina, ergometrina, ergotamina, prostaglandine ocitocice;
- Antiulceroase analogi ai PGE ₂	- Misoprostol (Cytotec®), enprostil;
- Beta-adrenolitice neselective	- Tip propranolol;
- Parasimpatomimetice	- Pilocarpina, neostigmina;
- Purgative iritante	- Antrachinone, aloe.
Inhibitoare ale motilității uterine	
- Tocolitice	- Izoxsuprina
- Beta-adrenomimetice beta-2	- Izoprenalina, salbutamol, terbutalina, fenoterol
- Antiinflamatoare nesteroidiene (blocante ale biosintezei de PGF ₂)	- Indometacina, fenilbutazona, AAS

TABELUL 7.3 (continuare)

- Analgezice opioide - Deprimante SNC - Anestezice generale	- Morfina, hidromorfon - Sulfat de magneziu inj. - Inhalatorii și i.v.
---	--

Stimulantele motilității uterine pot provoca: avort, naștere prematură, asfixie.
Inhibitoarele motilității uterine pot cauza: întârzierea nașterii, prelungirea sau oprirea travaliului.

8. RA ASUPRA SUGARULUI

Sugarul poate fi expus la RA provocate de medicamente luate de mamă și secrete în laptele matern, prin bariera sânge – lapte.

Numeroase medicamente (lipo- și hidrosolubile) se pot elimina în laptele matern. În general însă, pentru majoritatea medicamentelor, cantitatea eliminată prin lapte și ingerată de sugar este extrem de mică (cca 1% din concentrația realizată la mamă).

Se pot concentra în laptele matern medicamente bazice (alcaloizi, amine etc.), întrucât pH-ul laptelui este mai scăzut (pH ~ 7), comparativ cu pH-ul slab bazic al sângelui matern (pH ~ 7.4).

Factorii ce favorizează creșterea concentrației plasmatice a medicamentelor la mamă, determinând și creșterea concentrației lor în laptele matern, sunt:

- dozele mari, repetate timp îndelungat;
 - hipoproteinemia la mamă;
 - insuficiența căilor de epurare hepatică sau/și renală.
- RA manifestate la sugar pot să fie de toate tipurile: efecte secundare, efecte toxice, reacții imuno- alergice, reacții idiosincrazice, farmacodependență cu sindrom de sevraj la sîtare.

Precauție recomandată: *oprirea temporară a alăptatului, în timpul unui tratament medicamentos indispensabil.* Recomandarea se aplică la următoarele grupe de medicamente (prezentate în tabelele ce urmează):

- medicamente care produc RA grave la sugar și sunt CI în timpul alăptatului la sân;
- medicamente ce suprimă sau reduc lactația;
- medicamente cu risc de RA idiosincrazice, la sugarii cu deficiență genetică de G-6PD;
- medicamente cu risc redus de RA la sugar.

După o intervenție chirurgicală la mamă, precauția este de întrerupere a alăptatului minim 24 ore (deoarece anestezicele generale pot produce deprimare SNC, iar curarizantele pot provoca astenie musculară sau chiar apnee, la sugar).

TABELUL 8.1
Medicamente ce produc RA grave la sugar și sunt contraindicate în timpul alăptării

Grupe farmacodinamice / Medicamente	RA la sugar
<i>Antibiotice și chimioterapice</i>	
- Cloramfenicol	- <i>Sindrom cenușiu</i> , colaps, deprimare medulară
- Tetraciline	- Colorarea galbenă a dinților, întârzierea creșterii osoase, dismicrobism intestinal cu tulburări digestive și candidoze
- Aminoglicozide (kanamicina, amikacina, respectiv streptomycină, gentamicina)	- Ototoxicitate (cochleară sau vestibulară), <i>exclusiv</i> în IR a mamei
- Metronidazol	- Vomă, tulburări neurologice, deprimare medulară, <i>precauție</i> : întreruperea alăptatului la sân, 3 zile/ o doză (= 5 T1/2)
- Fluorochinolone	- Afectarea cartilajelor osoase de creștere; <i>precauție</i> : se evită
Antitirodine (carbamazol, metimazol)	- Hipotiroidism, gușă
Anticoagulante orale (etilbiscumacetat, fenindiona); <i>excepție</i> : warfarina este considerată sigură (nu apare în plasma sugarului)	- Sângerări spontane
<i>Antiinflamatoare și antireumatice</i>	
- AAS (<i>prelungi sau repetat frecvent</i>)	- Acidoză, hemoragii, tulburări respiratorii, colaps, purpură
- Indometacina (<i>doze mari</i>)	- Convulsii
- Săruri de aur	- Hepatie, nevrile, purpură
Analgezice – antipiretice, derivați de anilină (fenacetină, paracetamol)	- Methemoglobinemie (<i>la sugarul cu deficit de NADH-methemoglobinreductază</i>)
Analgezice morfonomimice (prelungit); <i>excepție</i> : codeina (Cp foarte mici, la sugar)	- Deprimare respiratorie, risc de farmacodependență cu sindrom de sevraj
Alcaloizi din ergot (ergotamina etc.)	- Ergotism, vomă, diaree, puls slab, tensiune arterială instabilă, somnolență
Antidepresive: Litiu	- Sindrom litiic (deprimare SNC, EKG cu undă T inversată, cianoză)
Antihipertensive neurosimpatolitice (reserpină)	- Obstrucție nazală, dispnee (creșterea secrețiilor traheobronșice)
Contraceptive orale estro-progestative	- Efecte la sugari de sex masculin (ginecomastie); <i>precauție</i> : se evită
Glucocorticosteroidi	- Insuficiență corticosuprarenală, întârzierea creșterii
Iod și ioduri, amiodarona	- Fenomene de iodism, hipotiroidism, gușă
Purgative (antrachinone, rezine)	- Diaree
Sedative (bromuri)	- Somnolență, purpură, fenomene de bromism
Vitamina A (exces →hipervitaminoză)	- Hipertensiune intracraniană și cefalee

TABELUL 8.2

Medicamente ce pot suprima lactația și se evită

Grupe farmacodinamice / Medicamente	Mecanisme
- Alcaloizi din ergot (bromocriptina)	- Inhibarea secreției de prolactină;
- Contraceptive orale (asocieri progestative-estrogeni)	- Efect estrogenic;
- Hormoni estrogeni (estradiol, stilbestrol)	- Efect estrogenic;
- Diuretice (tiazide, furosemid)	- Hipohidremie;
- Parasimpatolitice (tip atropină)	- Hiposecreție glandulară;
- Vitamina B ₆ (piridoxina)	-

TABELUL 8.3

Medicamente oxidante ce trebuie evitate în cazul sugarilor cu deficiență de G-6PD

Medicamente	Riscul
Acid acetilsalicilic	Hemoliză cu anemie hemolitică și hiperbilirubinemie, cu icter nuclear și encefalopatie.
Acid nalidixic	
Cloramfenicol	
Co-trimoxazol	
Chinolone (acid nalidixic etc.)	
Chinidina, Chinina	
Clorochina, Hidroxiclorochina	
Dapsona	
Izoniazida	
Nitrofurantoina	
Procainamida	
Probenecid	
Sulfonamide antimicrobiene	
Vitamina K	

TABELUL 8.4

Medicamente cu concentrații în laptele matern prea mici, la dozele terapeutice obișnuite, pentru a provoca RA la sugar (după Beeley L., 1993)

Medicament	Medicament	Medicament
Acetazolamidă	Buprenorfină	Dextropropoxifen
Acid clavulanic	Captopril	Diclofenac
Acid mefenamic	Carbamazepină	Digoxin
ACTH	Cicloserină	Disopiramid
Antidepresive tricyclice	Clorochină	Diuretice tiazide
Azatioprină	Clorprotixen	Domperidon
Baclofen	Codeină	Enalapril

TABELUL 8.4 (continuare)

Medicament	Medicament	Medicament
Etambutol	Ibuprofen	Pirenzepină
Famotidină	Insulină	Pirazinamidă
Fenilbutazonă	Ketoprofen	Piridostigmină
Fenitoin	Loprazolam	Proxicam
Fenoprofen	Mebeverină	Procainamidă
Flecainidă	Metildopa	Rifampicină
Flupentixol	Metoclopramid	Terbutalină
Flurbiprofen	Mexiletină	Trazodonă
Fluvoxamină	Mianserină	Valproat de sodiu
Furosemid	Naproxen	Verapamil
Haloperidol	Nifedipin	Warfarină
Heparină	Nitrazepam	Zopiclon
Hidralazină	Nizatidina	Zuclopentixol
Hidroxiclorochină	Paracetamol	

ANEXA VI

REAȚII ADVERSE LA SISTAREA BRUSCĂ A FARMACOTERAPIEI

La sistarea bruscă a farmacoterapiei, consecutiv unui tratament de lungă durată, pot să fie declanșate reacții adverse (RA), unele cu manifestări clinice grave.

RA declanșate la întreruperea bruscă, a unei farmacoterapii prelungite, reprezintă consecința adaptării fiziologice compensatorii, la agresiunea medicamentului administrat.

1. TIPURILE DE REACȚII ADVERSE (RA) LA SISTAREA BRUSCĂ A FARMACOTERAPIEI

După mecanismul intim de adaptare fiziologică implicat, RA declanșate la sistarea bruscă a farmacoterapiei prelungite sunt de trei tipuri:

- efect de ricoșeu (efect *rebound*);
- sindrom de abstenință, sevraj sau retragere (*withdrawal* sindrom);
- insuficiența funcțională.

TABELUL 1

Mecanismele RA, la sistarea bruscă a farmacoterapiei
(după Cristea A.N., 1998, completat)

Tipul de RA	Mecanismul	Medicamente (exemple)
Efect de ricoșeu (efect <i>rebound</i>)	Sensibilizarea receptorilor din sinapsa în care acționează medicamentul (self "up"-reglare)	- Antagoniștii receptorilor postsinaptici: β_1 , D_2 , H_2 și colinergici; - Agoniștii receptorilor presinaptici: alfa-2 adrenergici
	Sensibilizarea receptorilor indirect (la modificarea pH-ului mediului)	- Antiacide alcalinizante și neutralizante; - Inhibitori ai secreției gastrice
Sindrom de retragere (<i>withdrawal</i> sindrom)	Sensibilizarea receptorilor dintr-o sinapsă complementară sinapsei în care acționează medicamentul (hetero "up"-reglare)	Agoniștii receptorilor: Opioizi μ , GABA
Insuficiență funcțională glandulară	Feed-back negativ	Glucocortico-steroidi

1.1. EFECT DE RICOȘEU (EFFECT "REBOUND")

1.1.1. Tipul de medicament declanșator

- *Efectul rebound* poate fi declanșat la întreruperea unui tratament de lungă durată, cu blocante ale receptorilor postsinaptici (antagoniști farmacologici) sau cu agoniști ai receptorilor presinaptici (modulatori ai concentrației neuromediatorului în fanta sinaptică).

Exemple:

- antihistaminice H_2 (cimetidina, ranitidina, nizatidina, roxatidina, famotidina);
- antiparkinsoniene anticolinergice (benzatropina, biperiden, orfenadrina, prociclidina, trihexifenidil);
- beta - adrenomimetice (tip propranolol);
- neuroleptice clasice tipice, predominant antagoniști D_2 (flufenazina, haloperidol etc.);
- antihipertensive agoniști presinaptici alfa-2 adrenergici (clonidina).

- Efectul rebound mai poate fi declanșat și indirect, prin modificarea pH-ului.

Exemple:

- antiacide alcalinizante sau neutralizante (carbonat acid de sodiu sau săruri de magneziu, calciu, aluminiu);
- inhibitoare ale secreției gastrice (inhibitoarele pompei de protoni tip omeprazol).

1.1.2. Manifestare clinică

Efectul rebound (de ricoșeu, de revenire) se manifestă clinic, prin revenirea bolii tratate, în formă exacerbată, după întreruperea bruscă a tratamentului îndelungat.

Exemple:

- La întreruperea bruscă a antiulceroaselor antihistaminice H_2 , agravarea ulcerului gastro-duodenal poate merge până la perforare;
- Sistarea antiparkinsonienelor anticolinergice poate antrena o agravare a hiperfuncției colinergice din bola Parkinson, manifestată cu simptome grave (hipertonie, tremor, efecte vegetative colinergice, halucinații);
- Oprirea bruscă a beta-1 adrenomimetice poate declanșa crize grave de angină pectorală sau hipertensiune arterială;
- La sistarea tratamentului cu neuroleptice tipice predominant antagoniști D_2 , se manifestă un rebound de hiperfuncție dopaminergică, cu dischinezii de tip coreiform;
- La sistarea bruscă a unui tratament îndelungat cu clonidină, se manifestă un rebound de hiperfuncție simpatică, cu agravarea HTA;
- Antiacidele (alcalinizante sau neutralizante) induc un rebound acid chiar între administrări;
- Inhibitoarele secreției gastrice cu mecanism inhibitor al pompei de protoni (tip omeprazol), induc un rebound hipergastrinemic, care, în tratament foarte prelungit,

poate provoca hiperplazia celulelor enterocromafine secretoare de gastrină, cu pericol de dezvoltare a unor tumori carcinoidice (evidențiate pe șobolani).

1.1.3. Mecanismul implicat

- În cazul medicamentului antagonist, acesta blochează receptorii postsinaptici și antagonizează stimularea acestora de către mediatorul chimic specific (agonistul fiziologic), un timp prea îndelungat.

Compensator, sistemul receptor se adaptează prin creșterea numărului de receptori disponibili pentru activare și externalizarea lor la suprafața membranei ("sensibilizarea" receptorilor blocați sau "self up"-reglare).

La întreruperea bruscă a terapiei cu un antagonist farmacologic, prelungită până la sensibilizarea compensatoare a receptorilor, agonistul fiziologic (mediatorul) va acționa asupra sistemului receptor sensibilizat, declanșând efecte exagerate și greu de controlat.

- În cazul medicamentului agonist al receptorilor presinaptici alfa-2 adrenergici, acesta stimulează recaptarea de NA și ADR în neuron, reducând astfel concentrația neuromediatorilor în fanta sinaptică și consecutiv reducând activarea receptorilor postsinaptici efectori.

Compensator, sistemul receptor se adaptează prin creșterea numărului de receptori disponibili pentru activare și externalizarea lor la suprafața membranei ("sensibilizarea" receptorilor insuficient activați sau "self up"-reglare).

La întreruperea bruscă a terapiei cu un agonist presinaptic alfa-2, prelungită până la sensibilizarea compensatoare a receptorilor, agonistul fiziologic (mediatorul) va acționa asupra sistemului receptor sensibilizat, declanșând efecte exagerate și greu de controlat.

- În cazul medicamentelor antiacide (neutralizante sau alcalinizante), acestea neutralizează HCl sau/și alcalinizează conținutul stomacal, ridicând pH-ul. Scăderea concentrației de ioni H^+ și creșterea corespunzătoare a pH-ului induce secreția de hormon gastrină antrală, care, activând receptorii gastrinici, declanșează lanțul de reacții biologice implicat în secreția gastrică.

- În cazul inhibitoarelor pompei de protoni (tip omeprazol), reboundul hipergastrinemic este inoperant în sensul transportului de protoni H^+ în lumenul gastric, din cauza blocajului pompei de protoni. Acest rebound hipergastrinemic devine operant retroactiv, la nivel local, putând antrena hiperplazie glandulară, cu risc de cancerizare.

1.2. SINDROM DE ABSTINENȚĂ, SEVRAJ SAU RETRAGERE ("WITHDRAWAL" SINDROM)

1.2.1. Tipul de medicament declanșator

Sindromul de abinență, sevraj sau retragere (*withdrawal* sindrom) este declanșat la întreruperea unui tratament de lungă durată, cu agoniști ai receptorilor (agoniști farmacologici), într-un sistem modulator sau inhibitor.

Exemple:

- opiacee și morfinomimetice, agoniști ai receptorilor opioizi μ și k (tip morfina);

- barbiturice și benzodiazepine, agoniști ai unor situsuri amplificatoare de pe complexul receptor GABA-ergic.

1.2.2. Manifestare clinică

Sindromul de retragere se manifestă clinic prin simptome psihice și somatice, opuse sau complementare acțiunilor farmacodinamice ale medicamentului a cărui administrare este oprită.

Simptomele sindromului de retragere reprezintă o manifestare fiziopatologică a hiperfuncției unui sistem activator, modulată de sistemul în care a activat medicamentul retras.

Sindromul de retragere diferă ca simptomatologie, intensitate și durată, funcție de grupa farmacodinamică și chimică (morfinomimetice, barbiturice, benzodiazepine, alcool) și de medicament (morfină, metadonă, petidină etc.).

Exemplu:

- Oprea administrării morfinei, după un tratament prelungit, poate declanșa un sindrom, similar ca simptomatologie, sindromului de abținere la morfinomani, manifestat printr-o simptomatologie zgomotoasă de tip adrenergic (agitație, mișcărilor, tahicardie, HTA, frisoane cu piloerecție, transpirație masivă) și P-ergic (crampe abdominale, mialgii puternice);
- Întreruperea unei terapii îndelungate cu fenobarbital ca hipnocoercitiv poate declanșa o criză convulsivă.

1.2.3. Mecanismul implicat

Medicamentul agonist (de ex. morfină sau fenobarbital) stimulează receptorii dintr-un sistem modulator sau inhibitor (sistemul opioid sau sistemul GABA) iar la nivel de hetero-sinapsă, deprimează eliberarea mediatorului chimic din sistemul activator cuplat (sistemul adrenergic, P-ergic sau respectiv glutamat-ergic).

Compensator, sistemul activator se adaptează prin creșterea numărului de receptori externalizați ("sensibilizarea" receptorilor sau "hetero up"-reglare).

La întreruperea bruscă a agonistului farmacologic modulator, mediatorul fiziologic al sistemului activator (noradrenalina, substanța-P sau glutamatul) va fi eliberat normal și va acționa brusc asupra receptorilor sensibilizați, declanșând efecte exagerate.

1.3. INSUFICIENȚA FUNCȚIONALĂ

1.3.1. Tipul de medicament declanșator

Insuficiența funcțională a unor glande endocrine periferice poate fi declanșată la întreruperea bruscă a unui tratament îndelungat cu hormoni naturali sau de sinteză ai glandei respective, administrați ca medicație fiziopatologică, la doze farmacologice.

Exemplu: singular în clinică: glucocorticosteroizi, administrați în doze farmacologice, ca medicație antiinflamatoare, antiastmatică sau imunosupresivă.

1.3.2. Manifestare clinică

Insuficiențele funcționale, ce pot fi declanșate la întreruperea bruscă a administrării hormonilor glandelor endocrine periferice, se manifestă clinic prin simptomatologia cunoscută pentru hipofuncția glandei respective.

Exemplu:

Insuficiență suprarenală acută cu durată de luni de zile, perioadă în care există o mare susceptibilitate la stres, se poate manifesta la întreruperea bruscă a unui tratament sistemic prelungit, cu doze mari de glucocorticosteroizi (peste 1,5 mg/zi la adult și 0,4 mg/zi la copil).

Măsurile farmacografice pentru prevenirea apariției insuficienței corticosuprarenaliene în tratamentele lungi, pentru efect antiinflamator sau antiastmatic, sunt: administrarea cu pauze și administrarea de adrenocorticotrop hormon (ACTH), în pauze.

În cazul administrării glucocorticoizilor ca terapie antiastmatică, trecerea de la corticoterapia sistemică la cea inhalatorie, se face în două etape, sub control clinic și spirometric, pentru a preveni moartea prin insuficiență corticosuprarenală acută:

- administrare asociată sistemic + inhalator, 1-2 săptămâni;
- reducere lentă, la 1-2 săptămâni, a dozelor de corticosteroid sistemic.

1.3.3. Mecanismul implicat

Mecanismul implicat este mecanismul de feed-back cortico-hipotalamo-hipofizar, regulator al funcției glandelor endocrine periferice.

Exemplu:

În cazul corticosuprarenalei, nivelul funcțional al secreției glandei este reglat în funcție de însăși concentrația sanguină a hormonilor glucocorticosteroizi, ce acționează printr-un mecanism regulator de feed-back (retrocontrol) pozitiv sau negativ, la nivelul chemoreceptorilor din hipotalamus și hipofiză și influențează nivelul secretor al neurohormonului hipotalamic (CRF) și al hormonului trop hipofizar (ACTH), care la rândul lor controlează funcția secretorie a glucocorticosuprarenalei.

Ca urmare a administrării unor doze farmacologice de glucocorticosteroizi, timp îndelungat, se perpetuă mecanismul de feed-back negativ cortico-hipotalamo-hipofizar, cu inhibiția activității stimuloare hipotalamo-hipofizare.

Sindromul de insuficiență corticosuprarenală, declanșat la întreruperea bruscă a glucocorticoizilor, se datorează instalării inhibiției activității glandei corticosuprarenale, prin diminuarea secrețiilor de CRF și ACTH.

2. MEDICAMENTE INCRIMINATE ÎN RA, LA SISTAREA BRUSCĂ A FARMACOTERAPIEI

După gravitatea efectelor clinice la încetarea bruscă a tratamentului, medicamentele incriminate se împart în trei grupe (Dobrescu D., 1981):

- medicamente ce declanșează tulburări la oprirea bruscă;

- medicamente ce pot provoca ocazional tulburări la oprire bruscă;
- medicamente presupuse a produce tulburări la oprire bruscă.

a. Medicamente ce declanșează tulburări, la sistare bruscă

Exemple: antiepileptice (barbiturice și benzodiazepine), antiparkinsoniene, antihipertensive (clonidina, α -metildopa), antiastmatice (beta-adrenomimetice), antianginoase (beta-adrenolitice), antiulceroase (antihistaminice H_2), anticolinergice centrale, morfinomimetice, corticosteroidi.

Aceste medicamente nu se întrerup brusc, deoarece declanșează RA de tip: efect rebound, sindrom de sevraj sau insuficiență glandulară corticosuprarenală. Oprirea tratamentului se face prin reducerea treptată a dozelor.

b. Medicamente ce pot provoca ocazional tulburări, la sistare bruscă

Exemple: neuroleptice, hipnotice (cloralhidrat, glutetimidă), sedative (bromuri), tranchilizante (benzodiazepine, meprobamat), simpatomimetice (local pe mucoasa nazală, ca decongestive).

Oprirea tratamentului, în cazul unor doze mari, este bine să se facă luând precauția reducerii treptate.

c. Medicamente presupuse a produce tulburări, la sistare bruscă

Exemple: anorexigene (cu mecanism central), anticoagulante orale.

Este mai sigură oprirea tratamentului treptat, mai ales în cazul anorexigenelor.

ANEXA VII

CONTRAINDICAȚII ALE MEDICAMENTELOR ÎN DIVERSE PATOLOGII

Fiecare medicament prezintă contraindicații și precauții particulare privind administrarea în anumite boli, în afară de insuficiențele funcționale hepatică (IH) sau renală (IR) și de sensibilizare.

În tabelele următoare sunt prezentate cele mai importante contraindicații și precauții particulare, explicate pe baza reacțiilor adverse (RA) particulare provocate (sistemizate după Tratatul de Farmacologie, sub redacția Cristea A. N., 2005).

TABELUL I

Contraindicații și precauții medicament - patologii diverse (excluse IH, IR, sensibilizarea)

I. Medicația SNC

Grupă farmacodinamică / medicament / RA	Patologie CI
Excitante SNC corticale (cafeina, teofilina, amfetaminice) → efecte psihostimulante, stimulare cardiacă - Cafeina, teofilina → hipersecreție gastrică	- Anxietate, hipertiroidism, epilepsie, tahiaritmii, cardiopatie ischemică
Tranchilizante miorelaxante (meprobamat, diazepam) Miorelaxante (tetrazepam, cloroxazona, tolperison etc.) - Baclofen	- Ulcer gastro-duodenal (GD) - Miastenie, miastenia gravis - Miastenie, miastenia gravis - Epilepsie
Neuroleptice clasice - Incisive (sulpirid, flufenazina, trifluoperazina, pimozid, haloperidol) → sindrom neurologic extrapiramidal parkinsonian - Reserpină (doze neuroleptice) - Sedative, fenotiazine aminoalchilice și piperidilalchilice (levomepromazina, clorpromazina, tioridazina) → efecte secundare vegetativolice anticolinergice	- Boala Parkinson - Boala Parkinson, depresie - Glaucom, retenție urinară, hipertrofie de prostată

TABELUL 1 (continuare)

Grupă farmacodinamică / medicament / RA	Patologie CI
Antiparkinsoniene - Anticolinergice (trihexifenidil etc) - Dopaminergice (levodopa, amantadina, bromocriptina etc)	- Glaucom, adenom de prostată - Psihoze, afecțiuni grave cardiovasculare (tahiaritmii, cardiopatie ischemică), parkinsonism medicamentos (= sindrom neurologic extrapiramidal indus de neurolepticele tipice incisive)
Antidepresive A. Tipice: - Activatoare, predominant ↓ recaptării NA și ADR, amine tricyclice secundare (desipramina, nortriptilina); - Amine tricyclice terțiare (imipramina, clomipramina, amitriptilina, doxepina) → <i>efecte secundare: de acumulare a NA și ADR, chinidinic și alfa-1 adrenolice</i> - Amine tricyclice terțiare, sedative (amitriptilina, doxepina) → <i>efecte secundare anticolinergice</i> B. Atipice: - Selective ↓ recaptării 5-HT (ISRS) (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina) → <i>efecte secundare serotoninergice</i> - Altele: bupropiona, amoxapina, mianserina	- Psihoze delirante de tip manie, maniaco-depresivi - Patologie CV (tahicardie, aritmii, bloc A-V, hTA ortostatică) - Glaucom, retenție urinară, hipertrofie de prostată - Migrenă, cefalee vasculară, greață, anorexie, disfuncții sexuale (↓ libidoul, orgasm, ejaculare) - Epilepsie, convulsii - Insuficiență respiratorie, BPOC, astm bronșic, constipație, abdomen acut, retenție urinară, hipertrofie de prostată - Epilepsie
Analgezice morfominetice, agonști miu (morfină, codeină etc.) → ↓ <i>centrul respirator</i> , ↓ <i>transitul intestinal</i> - Tramadol (analgezic mixt: opioid și monoaminergic spinal) Analgezice-antipiretice - Acid acetilsalicilic → <i>efecte secundare de inhibiție a COX, cu inhibiția biosintezei de PGE₂ (bronhodilatatoare, citoprotectoare, gastrică, vasodilatatoare) și TXA₂ (proagreganți plachetar).</i> - Metamizol (Algolalmin®) - Paracetamol → <i>citoliză hepatică (la doze mari)</i>	- Astm bronșic, ulcer gastro-duodenal, retenție hidrosalină, diateză hemoragică, intervenție chirurgicală, (interval minim o săptămână), viroze febrile la copil mic sub 4 ani (→ sindrom Reye) - Leucopenie, agranulocitoză, anemie hemolitică - Insuficiențe hepatică și renală

TABELUL 2

Contraindicații și precauții medicament - patologii diversă (excluse IH, IR, sensibilizarea)

II. Medicația aparatului respirator

Grupă farmacodinamică / medicament / RA	Patologie CI
Antitusive opioide (codeina, dextrometorfan) → ↓ <i>centrul respirator</i> , ↓ <i>transitul intestinal</i>	Astm bronșic, emfizem pulmonar, insuficiență respiratorie, constipație
Expectorante - Bronhosecretostimulantele (benzoat de sodiu, săruri de amoniu) și bronhosecretoliticele (bromhexin, ambroxol) (p.o.) → <i>iritația mucoaselor</i> - Săruri de amoniu → ↑ <i>SNC</i> - Ioduri → <i>tireotoxicoză, congestia mucoaselor, sensibilizare la iod</i> - Guaifenezina (Trecid®) → <i>miorelaxare</i> - Bromhexin, ambroxol (inhalator) → <i>bronhospasm</i>	- Gastrită, ulcer GD - Epilepsie - Hipertiroidie, stări congestive pulmonare acute, sensibilizare la iod - Miastenie - Astm bronșic (<i>precauție</i> : asociere cu bronhodilatatoare)
Antiaستمice - Adrenomimetice toate generațiile, inclusiv generația a III-a selective beta-2 (terbutalina, salbutamol etc.) → <i>hiperglicemie</i> - Adrenomimetice beta-neselective (beta-1 și beta-2) → ↑ <i>SNC și cardiacă</i> - Teofilina, aminofilina → ↑ <i>SNC și cardiacă, hipersecreție gastrică</i> - Corticosteroidi inhalatori → <i>efect imunosupresiv, favorizarea infecțiilor</i> - Corticosteroidi sistemici → <i>psihoză schizofrenică în hipercorticism, efect imunosupresiv, retenție hidro-salină, hipopotasemie, hipersecreție gastrică, hiperglicemie prin gluconeogeneză</i>	- Diabet (CI: generația I-a; <i>precauție</i> : generația a II-a) - Hipertiroidie, cardiopatie ischemică - Epilepsie (CI), hipertiroidie, anxietate, insomnie, cardiopatie ischemică, ulcer GD (<i>precauții</i>) - Infecții bronșice sau pulmonare, inclusiv TBC pulmonar, micoze pulmonare - Psihoze, imunosupresie (CI), HTA, edeme, hipopotasemie, ulcer GD hemoragic, diabet

TABELUL 3

Contraindicații și precauții medicament - patologie diversă (excluse IH, IR, sensibilizarea)

III. Medicația aparatului digestiv și biliar

Grupă farmacodinamică / medicament / RA	Patologie CI
Coleretic	Afecțiuni hepato-biliare acute (colecistite acute, litiază biliară dureroasă, hepatită acută), insuficiență hepatică gravă, icter obstructiv, ciroză decompensată
Colecistochinetice	Colici biliare
Antiacide	Hemoragii și perforații gastrice, abdomen acut
- Alcalinizante (NaHCO ₃)	- Alcaloză, litiază urinară
- Săruri de bismut (reacționează cu H ₂ S)	- Constipație
Antulcerose	- Leucopenie, trombocitopenie, hepatită, icter, nefrită interstițială, oligospermie
- Antihistaminice H ₂ (cimetidină, ranitidină, nizatidina, roxatidina, famotidină) → RA hematologice, hepatice, renale, endocrine (antiandrogenice reversibile)	
- Inhibitorii pompei de protoni (omeprazol, esoprazol, pantoprazol etc.) → RA hematologice	- Discrazii sanguine (anemie, neutropenie, trombocitopenie)
- P. S. litice (anticolinergice): - antispastice (atropina, propantelina, butilscolopolamina) - hiposecretoare gastrice (pirenzepina) - Analogi de PGE ₂ (misoprostol- Cytotec [®] , enprostil) → efect ocitocic	- Glaucom, retenție urinară, adenom de prostată, stenoză pilorică, constipație cronică
- Sarcină	
- Diabet (precauție: monitorizarea glicemiei și ajustarea dozelor de antidiabetice)	
- Gută, litiază renală cu urați (precauție: DM/24 h = 45g spirulină = 2g acizi nucleici)	
→ ↑ uricemie	

TABELUL 3 (continuare)

Grupă farmacodinamică / medicament / RA	Patologie CI
Antivomitive - Antagoniștii dopaminei (proclorperazina, tietilperazina = Torecan [®] , metoclopramid, domperidon - Motilium [®]) → hiperprolactinemie - Antihistaminice-H ₁ fenotiazine (prometazina = Romergan [®]) → efect anticolinergic central și periferic - PS litice (scopolamina)	- Cancer de sân (voma indusă de chimioterapia antitumorală) - Glaucom, stenoză pilorică, adenom de prostată (precauție) - Glaucom, stenoză pilorică, adenom de prostată - Obstrucție digestivă, ileus mecanic, sindrom diareic, cancer de sân
Propulsive (prokinetice) gastro-intestinale (metoclopramid, domperidon = Motilium [®]) → ↑ tranzitul, hiperprolactinemie	
Antidiareice - Antipropulsive opioidergice (opiu, codeina, difenoxin, loperamid = Imodium [®])	- Diaree de etiologie infecțioasă sau parazită (risc de stagnare în intestin, a bacteriilor), diaree cronică (risc de farmacodependență; excepție: loperamid, deoarece nu difuzează în SNC)
Laxative-purgative - Stimulantele peristaltismului intestinal, iritante: antracenozide → hipopotasemie - Osmoticele (saline): Na ₂ SO ₄ → hipernatremie MgSO ₄ → hipermagnezie - Emoliente și lubrefiante: ulei de parafină → hipovitaminoze A, D, K	- Apendicită acută, peritonită, abdomen acut, obstrucție intestinală - Cardiaci (→ ↑ toxicitatea cardiotoxice, prin hipopotasemie); precauție: consiliată automedicația constipației - HTA, insuficiență renală, - Deprimare SNC - Hipovitaminoze A, D, K postoperatorie hemoroizi (întârzie vindecarea)
Antispastice - PS-litice (atropina, butilscolopolamina, propantelina, fenipiridina în Pfafen [®]) - Musculotrope (papaverina, pitofenona în Pfafen [®] , drotaverina = No-Spa [®]) → vasodilatație cerebrală și coronariană	- Glaucom, stenoză pilorică, adenom de prostată - Cefalee, migrenă (crize), hipertensiune intracraniană
Anorexigene centrale tip anfetaminic-dopaminergic (amfepramonă etc.) → efect stimulant SNC, efecte Smin. cardiovasculare și oculare)	Hipertiroidie, HTA, cardiopatie ischemică, glaucom

TABELUL 4

Contraindicații și precauții medicament - patologii diverse
(excluse IH, IR, sensibilizarea)

IV. Diuretice

Grupă farmacodinamică / medicament / RA	Patologie CI
Diuretice - Tiazide (hidroclorotiazida- Nefrix [®] , butizida), sulfamide heterociclice (indapamid- Tertensil [®] etc.), sulfamide acizi carboxilici (furosemid) etc.) → hipopotasemie, alcaloză hipocloremică, hiperglicemie, hipercosterolemie, hiperuricemie - Sulfamide heterociclice tip acetazolamidă - Antialdosteronice (spironolactona etc.) → hiperpotasemie	- Anurie, nefrită acută, hiponatremie - Hipopotasemie, alcaloză (CI), diabet, hiperlipemie, gută (precauții) - Idem; deosebire: acidoză - Hiperpotasemie, acidoză

TABELUL 5

Contraindicații și precauții medicament - patologii diverse
(excluse IH, IR, sensibilizarea)

V. Medicația aparatului cardiovascular

Grupă farmacodinamică / medicament / RA	Patologie CI
Cardiotonice digitale → efecte cronotrop și dromotrop negative - digitoxina - digoxina	Bradicardie sinusală, bloc A-V, sindrom W-P-W (Wolf-Parkinson-White), stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică, cardiomiopatie obstructivă, miocardite acute, - Insuficiență hepatică - Insuficiență renală (se reduc dozele)
Stimulante cardiace adrenergice și dopaminergice (adrenalina, dopamina, dobutamina)	Tahiaritmii, cardiopatie ischemică → risc crescut de infarct de miocard
Stimulante cardiace inhibitorii ai fosfodiesterazei - Neselectivi (teofilina, aminofilina) - Selectivi pe fosfodiesteraza tip III miocardică (amrinona = Inocor [®] , milrinona = Corotrope [®]) → ↑ aritmii ventriculare și supraventriculare	- Tahiaritmii, epilepsie, ulcer GD - Tahiaritmii
Antiaritmice - Chinidina (Clasa 1A)	- Fibrilație atrială veche, bloc A-V complet, insuficiență cardiacă, hTA, Hiperkaliemie → bloc A-V Hipokaliemie → aritmii

TABELUL 5 (continuare)

Grupă farmacodinamică / medicament / RA	Patologie CI
Antiaritmice (continuare) - Lidocaina (Clasa 1B) → ↑ SNC; EH ↑ - Beta-drenolitice (Clasa 2) - Amiodarona (Clasa 3) → eliberare de iod - Verapamil (Clasa 4)	- Bloc A-V complet, epilepsie, insuficiență hepatică - Bradicardie, bloc A-V, insuficiență cardiacă decompensată - Bradicardie sinusală, bloc A-V, distiroidii - Boala sinusului, bradicardie, bloc A-V avansat, insuficiență cardiacă, fibrilație atrială cu sindrom W-P-W. Antianginoase Nitrați, nitriți organici, sidonimine (molsidomin-Molsihexal [®]) → vasodilatație cerebrală, meningiană, intraoculară Antihipertensive - Simpatolitice centrale agonști alfa-2- presinaptici și/sau agonști I ₁ presinaptici (clonidina, moxonidina, rilmenidina) → ↓ filtrarea glomerulară consecutiv arteriolodilatației arteriolei aferente - Neurosimpatolitice - reserpina → ↑ tonusul PS, ↓ NA, DA - metildopa → toxicitate hepatică - Beta-adrenolitice - toate: neselective (propranolol) și selective (atenolol, metoprolol etc.) → efecte antagonice beta-1 - neselective (propranolol) → efecte antagonice beta-2 - Alfa-adrenolitice (prazosin- Minipress [®] , doxazosin, terazosin) → vasodilatație → tahicardie reflexă - Musculotrope hidralazine (dihidralazina) → vasodilatație → tahicardie reflexă → colagenoze L.E.D. → polinevrite - Blocantele canalelor de calciu (tip nifedipină) → vasodilatație → tahicardie reflexă
	- Bloc A-V severă, bloc A-V, insuficiență cardiacă decompensată - Astm bronșic, insuficiență circulatorie periferică, diabet - Tahicardie, cardiopatie ischemică (precauție: se asociază cu beta-adrenolitice), insuficiență hepatică - Tahicardie, cardiopatie ischemică (precauție: se asociază cu beta-adrenolitice), colagenoze, lupus eritematos diseminat (L.E.D.), polinevrite (precauție: asociere cu vit. B ₆) - Tahicardie

TABELUL 5 (continuare)

Grupă farmacodinamică / medicament / RA	Patologie CI
Antihipertensive (continuare)	
- Inhibitoarele enzimei de conversie a angiotensinei (IEC) (tip captopril, enalapril) → ↓ <i>angiotensina II</i> → ↓ <i>filtrarea glomerulară</i> → ↓ <i>aldosteron</i> → <i>hiperkaliemie</i> → ↑ <i>bradikinina</i> și <i>PGE₂</i> , <i>PGI₂</i> - Antagoniștii AT-1 (candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan, valsartan)	- Insuficiență renală (<i>precauție</i>), hiperkaliemie, atopie, sensibilizare (CI) - Hiperkaliemie (CI), insuficiență renală (<i>precauție</i>)
Vasodilatatoare periferice și cerebrale	- Hemoragii, postpartum
- Beta-2 adrenomimetice: (isoxsuprina → <i>efect vasodilatator și tocolitic</i>) - Alfa-adrenolitice - din corul secarei (dihidroergotoxina-Hydergin®, Co-dergocin®, nicergolina-Sermion®) - imidazoli (tolazolina) → <i>efect PSmin, histaminegic</i> - Musculotropice - vincamina (Cavinton®, Oxybral®) - xantinol nicotinat (Sadamin®) - pentoxifilina (Trental®) - năftidrofuril (Nafidolung®, Dusodril retard®)	

TABELUL 6

Contraindicații și precauții medicament - patologie diversă
(excluse IH, IR, sensibilizarea)

VI. Medicația antiinflamatoare și antireumatică

Grupă farmacodinamică / medicament / RA	Patologie CI
Antiinflamatoare inhibitoare COX neselective (acid acetilsalicilic, fenibutazona, diclofenac, ibuprofen, indometacina etc.) → <i>efect proulceigen (risc mare: fenibutazona, risc moderat: diclofenac, ketoprofen, naproxen, piroxicam; risc redus: ibuprofen)</i> → <i>retenție hidrosalină</i> , → <i>bronhoconstricție</i>	- Ulcer gastroduodenal, HTA, insuficiență renală, retenție hidrosalină, edeme, astm bronșic
Antiinflamatoare inhibitoare COX-2 specifice Coxibe (celecoxib, etoricoxib, parecoxib, valdecoxib) → <i>efecte trombolitice</i> (studii statistice postmarketing)	- Antecedente de evenimente CV trombotice (IM, AVC), risc crescut de boli cardiovasculare ischemice (<i>precauție</i> : investigare CV înainte de prescriere)

TABELUL 7

Contraindicații și precauții medicament - patologie diversă
(excluse IH, IR, sensibilizarea)

VII. Medicația metabolică

Grupă farmacodinamică / medicament / RA	Patologie CI
Hipolipemiente - Acid nicotinic → <i>hiperglicemie, hiperuricemie</i> - Fibrati (bezafibrat, clofibrat, ciprofibrat, gemfibrozil) → ↑ <i>excreția biliară a colesterolului, cu predispoziție la calculi biliari</i> → <i>miopatii (miozite, rabdomiolize), favorizate de asocierea cu statine</i> - Statine (atorvastatin- Sortis®, fluvastatin- Lescol®, lovastatin- Mevacor®, pravastatin- Lipostat®, simvastatin- Zocor®) → ↓ <i>CoQ₁₀</i> → <i>miopatie</i> doză-dependență (miastenție, mialgie, miozită, evoluție spre rabdomiolize fatale), favorizată de asocierea cu fibrati, macrolide, azoli antifungici etc.	- Diabet, gută - Litiază biliară, miopatii (miozite, rabdomiolize) (CI: asocierea cu statine) - Miopatii (mialgii, miozite, rabdomiolize) (CI: asocierea cu fibrati, eritromicină, claritromicină, ketokonazol; <i>precauție</i> : monitorizarea funcției mușchilor striati)
Antisteoporotice antiresorbtive - Raloxifen (SERM - generația a II-a) → <i>tromboembolii venoase</i> - Bifosonați, generația a II-a (=aminobifosonați: alendronat- Fosamax®, pamidronat- Aredia®, risedronat- Actonel® etc.) → <i>iritare și afectare esofagiană și gastrică (dureri, disfagie, eroziuni și ulcerări esofagiene cu sângerare, regurgități acide, ulcer gastric), evitate la administrare p.o., cu precauții (administrare pe nemâncate, pentru grăbirea absorbției și păstrarea ortostatismului minim 30 minute), precum și la administrarea 1 priză săptămânal</i> - Terapie de substituție estrogenică → ↑ <i>coagulabilitatea sângelui și riscul de accidente tromboembolice (cerebrovasculare, coronariene, tromboflebite)</i> ↑ <i>incidența de cancer de sân sau endometru</i>	- Accident tromboembolic venos (actual sau recent), imobilizare prelungită la pat, anterior (cu minim 3 zile) intervenției chirurgicale - Afecțiuni esofagiene (stenoză esofagiană, reflux gastroesofagian), gastrită, duodenită, ulcer GD), pacienți imobilizați la pat - Paciente cu accidente tromboembolice recente sau cu risc crescut de accidente cerebrale și cardiace, istoric familial de cancer de sân sau uterin (<i>precauție</i> : tratament scurt, exclusiv pentru simptome de postmenopauză, severe)

TABELUL 7 (continuare)

Grupă farmacodinamică / medicament / RA	Patologie CI
Anorexigene centrale, dopaminergice (amfepramona) → ↑ SNC, SNC/Simp., CV	- Hipertiroidie, HTA severă, boală coronariană, glaucom

TABELUL 8

Contra-indicații și precauții medicament - patologii diverse
(excluse IH, IR, sensibilizarea)

VIII. Antibiotice și chimioterapice antibacteriene și antiparazitare

Medicament / Grupă farmacodinamică	Patologie CI
- Carbenicilina → efect antiagregant plachetar, cu risc de hemoragii (la doze mari și IR) - Cefalosporine metilitotetrazolice (cefamandol, cefoperazona, cefotetan, latamoxef) → efect anticoagulant anti vitamina K și antiagregant plachetar (latamoxef), cu risc de hemoragii severe - Polimixina B (sistemic) → efect blocant neuromuscular, cu paralizia mușchilor striai și respiratori - Chinolone: generația I-a (acid nalidixic) și fluorochinolone (ciprofloxacină, norfloxacină, ofloxacină) → tulburări SNC (psihotice, convulsii); leziuni ale cartilajelor de creștere (la animale imature) - Sulfamide antibacteriene → efecte toxice sau alergice hematologice (agranulocitoză, trombocitopenie, anemie aplastică), - Sulfamide antibacteriene cu eliminare rapidă (tip sulfafurazol - Neoxazol®) → efecte toxice renale (cristalurie, hematurie, obstrucție renală); precauție: consum de H ₂ O plată, în cantități mari - Prazinamida (antituberculos) → ↓ eliminarea acidului uric - Metronidazol (antitricomonazic, anti-giardiazic) → tulburări neurologice toxice (nevrite periferice, parestezii), la doze mari - Piperazina - Nematocin® (antihelmintic) → neurotoxicitate, convulsii (la doze foarte mari)	- Diateză hemoragică, AVC hemoragic - Diateză hemoragică, AVC hemoragic - Miastenie, miastenia gravis - Epilepsie, prudență: copii până la pubertate - Tulburări hematologice; precauție: control hematologic în tratamente prelungite - IR - Gută - Afecțiuni cerebrale organice - Epilepsie, antecedente convulsive

ANEXA VIII

CONTRAINDICAȚII ȘI PRECAUȚII ALE MEDICAMENTELOR ÎN ACTIVITĂȚI SPECIALE

1. MEDICAMENTE – CONDUCĂTORI AUTO

În cazul conducătorilor auto, înaintea începerii tratamentului cu anumite medicamente, aceștia trebuie preveniți despre posibilele RA care ar putea cauza grave accidente rutiere.

Ablitatea de a conduce autovehiculul poate fi afectată prin următoarele efecte ale medicamentelor:

- deprimarea SNC;
- alte tulburări la nivel SNC;
- miorelaxare;
- hipotensiune arterială;
- hipoglicemie;
- tulburarea vederii.

Cele mai importante clase de medicamente responsabile de apariția reacțiilor mai sus menționate sunt prezentate în tabelele următoare.

A. Medicamente care produc sedare, somnolență

Atenție! Asocierea cu alcool potențează pericolul deprimării SNC.

TABELUL 1.1

A.1. Medicamente cu acțiune principală deprimantă SNC

Grupa	Medicamente	Efecte	Observații
Anestezice generale (de mică chirurgie)	- Ketamina, propofol, tiopental etc.	Sedere, somnolență	CI șofanul 24h-48h după mica chirurgie
Hipnotice și sedative - benzodiazepine - ciclopirolone - imidazopiridine - barbiturice - piperidindione	- Nitrazepam, flunitrazepam, cinolazepam, midazolam - Zopiclona - Zolpidem - Amobarbital, fenobarbital - Glutetimida	Sedere, somnolență	<i>Atenție!</i> - Toate, inclusiv cele moderne, pot produce somnolență diurnă

TABELUL 1.1 (continuare)

Grupa	Medicamente	Efecte	Observații
Tranchilizante - benzodiazepine - azaspirodecandione - difenilmetani - carbamați	- Alprazolam, bromazepam, diazepam, medazepam - Buspirona - Hidroxizina - Meprobamat	Sedare, somnolență	Alprazolam și medazepam au efectul sedativ-hipnotic mai redus (sunt tranchilizante de zi)
Neuroleptice <i>Sedative</i> - fenotiazine aminoalchilice - fenotiazine piperidilalchilice <i>Incisive</i> - fenotiazine piperazinilalchilice - fioxantene - alte structuri	- Clorpromazina, clorproetazina, levomepromazina - Tioridazina - Flufenazina, proclorperazina - Flupentixol, zuclopentixol - Olanzapina, quetiapina	Somnolență, amețeli	

TABELUL 1.2

A.2. Medicamente cu efecte secundare deprinante SNC

Grupa	Medicamente	Efecte	Observații
Analgezice morfominetice <i>Fortă</i> <i>Moderate și slabe</i>	- Morfina, hidromorфона, fentanil, metadona - Codeina, dihidrocodeina, dextropropoxifen, pentazocina, petidina, tramadol	Sedare	Deprimare SNC în special după tratament de lungă durată
Antidepresive <i>Tipice - amine tricitice și tetracitice</i> - sedative - stabilizatoare <i>ISRS</i> <i>Atipice</i>	- Amitriptilina, doxepina - Imipramina, clomipramina, maprotilina - Citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina - Tianeptina, trazodona, venlafaxina	Amețeli, tulburări de concentrare Somnolență Somnolență	

TABELUL 1.2 (continuare)

Grupa	Medicamente	Efecte	Observații
Antivomitive <i>Antihistaminice H₁</i> <i>Antidopaminergice D₂</i> - fenotiazine - benzamide	- Prometazina, meclizina - Proclorperazina, tietilperazina - Metoclopramid	Sedare	Metoclopramid – frecvent efecte nervos centrale: somnolență sau agitație, efecte extrapiramidale, în special la tineri, la tratament îndelungat cu doze mari
Antihipertensive cu efect simpatolitic central	- Beta-adrenolitice lipofile tip propranolol - Clonidina - Metildopa - Rezerpina	Scăderea tonusului simpatic central, cu somnolență	<i>Atenție</i> sporită la începutul tratamentului și pe parcursul creșterii dozelor
Antialergice antihistaminice H ₁ (generația I) - fenotiazine - aminoalchileteri - alchilamine - piperazine - alte structuri	- Prometazina, mequitazina - Clemastina - Clorfeniramina - Cetirizina, meclizina - Ciproheptadina, ketotifen	Sedare	<i>Atenție</i> sporită în cazul derivaților fenotiazinici. Clorfeniramina are efect sedativ mai redus. Dacă șofatul este obligatoriu, se vor folosi antihistaminice de generația a 2-a.
Antiaistmatice inhibitoare ale degranulării mastocitelor	- Ketotifen	Sedare	

TABELUL 1.3

B. Medicamente care produc diverse tulburări SNC (somnolență, agitație, amețeli, dezorientare, halucinații etc.)

Grupa	Medicamente	Efecte	Observații
Medicamente cu acțiune la nivel SNC			
Anticonvulsivante - barbiturice - hidantoine - succinimide - benzodiazepine - dibenzazepine	- Fenobarbital - Fenitoina - Etosuximida - Diazepam, clonazepam - Carbamazepina, oxcarbazepina	- Sedare - Amețeli, halucinații - Sedare - Sedare, miorelaxare - Sedare, amețeli	

TABELUL 1.3 (continuare)

Grupa	Medicamente	Efecte	Observații
Anticonvulsivante (continuare) - alte structuri	- Acid valproic - Gabapentin - Lamotrigin - Levetiracetam - Topiramat	- Sedare - Sedare, ataxie, vertij - Amețeli, ataxie - Sedare, ataxie, amețeli - Amețeli, ataxie, parestezii	
Antiparkinsoniene <i>Anticolinergice</i> <i>Dopaminergice</i>	- Trihexifenidil, biperiden - Amantadina, bromocriptina, entacapon, levodopa, pergolid, piribedil, pramipexol, ropinirol, selegilina, tolcapon	- Dezorientare, confuzie, agitație - Somnolență sau insomnie, agitație, confuzie	
Antialzheimer <i>Anticolinesterazice</i>	- Donepezil, galantamina, rivastigmina	- Efecte colinergice centrale și periferice: agitație, confuzie, tremor, crampe musculare	
<i>Inhibitoare glutamatergice</i>	- Memantina	- Oboseală, confuzie, halucinații	
Psihostimulante	- Cafeina	- Agitație, tremor al extremităților	
Neurotonice	- Piracetam, pramiracetam	- Agitație, amețeli	
Anorexigene	- Anfepramona, sibutramina	- Stimulare SNC, cu agitație psiho-motorie	
Antidepresive	- Săruri de litiu	- Tulburări de concentrare, confuzie	

TABELUL 1.3 (continuare)

Grupa	Medicamente	Efecte	Observații
Medicamente cu acțiune la nivelul altor aparate și sisteme			
Antitulceroase <i>Antihistaminice H₂</i>	- Cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, roxatidina	- Somnolență sau agitație, parestezii, halucinații	- Reacțiile adverse neuropsihice sunt mai frecvente în cazul cimetidinei, mai ales la vârstnici și în IR sau IH - RA rare (sub 1%) și reversibile
<i>Inhibitoarele pompei de protoni</i>	- Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol	- Cefalee, confuzie, halucinații	
Antiaritmice	- Amiodarona - Mexiletina	- Tremor, ataxie - Amețeli, confuzie, ataxie, tremor	- La doze mari, de peste 400 mg/zi - <i>Atenție!</i> RA au frecvență foarte mare (40%)
Antituberculoase	- Propafenona - Isoniazida	- Amețeli - Amețeli, euforie, agitație, ataxie, tulburări psihice	
Antiparazitare	- Praziquantel	- Somnolență, cefalee	RA doză-dependente

TABELUL 1.4

C. Medicamente cu efecte la nivelul sistemului muscular

Grupa	Medicamente	Efecte	Observații
Miorelaxante - benzodiazepine - carbamați - benzoxazoli - alte structuri	- Diazepam, tetrazepam - Meprobamat - Cloroxazona - Baclofen	- Hipotonie musculară, somnolență	- Tetrazepam – senzație de beție. Șofatul este <i>CI</i> absolut - Baclofen – somnolență mai ales la începutul tratamentului
Neuroleptice incisive - fenotiazine - piperazinalchilice - tioxantene - butirofenone	- Flufenazina, proclorperazina - Flupentixol, zuclopentixol - Haloperidol	- Efecte extrapiramidale, cu hipertonie musculară, catatonie, greutate în mișcare	- <i>Atenție!</i> Pe parcursul tratamentului sunt <i>CI</i> activitățile ce necesită vigilență ridicată – ex. șofat

TABELUL 1.4 (continuare)

Grupa	Medicamente	Efecte	Observații
Neuroleptice incisive (continuare)	- Sulpirid, tiaprid, amisulprid - Clozapina, olanzapina, quetiapina		
- benzamide - alte structuri			
Antivomitive <i>Antidopaminergice</i> D ₂		Efecte neurologice extrapiramidale, mai ales la copii și persoane în vârstă	Metoclopramid – la tratament îndelungat, cu doze mari – frecvent efecte nervos centrale: somnolență sau agitație, efecte extrapiramidale
- fenotiazine	- Prochlorperazina, tietilperazina	inere (spasm tetanic, mișcări distonice ale limbii, ale feței și ale membrilor, torticolis, trismus, diskinezie tardivă)	
- benzamide	- Metoclopramid		

TABELUL 1.5

D. Medicamente care scad tensiunea arterială

Grupa	Medicamente	Efecte	Observații
Antihipertensive <i>Simpatolitice</i> - centrale	- Clonidina, moxonidina, rilmenidina, metildopa, rezerpina		<i>Atenție</i> – este necesară prudență sporită mai ales la începutul tratamentului, când este posibilă apariția hipotensiunii ortostatice.
- beta-adrenolitice	- Propranolol, atenolol, metoprolol, betaxolol, bisoprolol, carvedilol etc.		<i>Atenție</i> pe parcursul creșterii dozelor
- alfa-adrenolitice	- Prazosin, doxazosin, terazosin		
<i>Vasodilatatoare</i> - blocante ale canalelor de calciu	- Nifedipina, amlodipina, felodipina, lacidipina, lercanidipina		
- musculotrope	- Hidralazina		
<i>Substanțe ce interferează cu sistemul renină- angiotensină</i> - Inhibitoarele enzimelor de conversie a angiotensinei (IEC)	- Captopril, enalapril, benazepril, fosinopril, lisinopril, perindopril, trandolapril etc.		

TABELUL 1.5 (continuare)

Grupa	Medicamente	Efecte	Observații
Antihipertensive (continuare)			
- Antagoniști receptorilor AT ₁	- Losartan, irbesartan, telmisartan, valsartan etc.		
<i>Diuretice</i>			
- Tiazide și înrudite	- Hidroclorotiazida, indapamida		
- De ansă	- Furosemid		
- Antialdosteronice	- Spironolactona		
Antianginoase			
- nitrați și nitriți organici	- Nitroglicerina, isosorbid dinitrat, isosorbid mononitrat, pentaeritrit tetranitrat	Hipotensiune ortostatică, cu lipotimie și sincopă	În special la tratamentul sublingual
- alte structuri	- Dipyridamol		Dipyridamolul la doze mari (400 mg/zi)
Antiaritmice	- Mexiletina, propafenona, verapamil		
Vasodilatatoare cerebrale și periferice	- Dihidroergotoxina, nicergolina, vincamina, vinpocetina	Hipotensiune arterială	
Neuroleptice cu efect secundar alfa-1 adrenolitic central	- Clorpromazina, tioridazina, haloperidol, clozapina, olanzapina, risperidona	Hipotensiune ortostatică	
Antispastice musculotrope	- Papaverina	hTA, cefalee, somnolență	
Medicamente folosite în hipertrofia benignă de prostată	- Alfuzosin, tamsulosin	hTA, lipotimic, somnolență	
Medicamente folosite în disfuncția erectilă	- Sildenafil, tadalafil, valdenafil	hTA	<i>Atenție!</i> Asocierea cu nitrați produce hTA severă

TABELUL 1.6

E. Medicamente care produc hipoglicemie

Grupa	Medicamente	Efecte	Observații
Antidiabetice <i>Naturale</i> <i>De sinteză</i> - Sulfoniluree	- Insulina	Hipoglicemie cu două posibile manifestări: - adrenergice (transpirații, nervozitate, tremor)	Tratamentul se începe cu doze mici, care se cresc treptat.
	- Glibenclamida, gliclazida, glimipirida, glipizida, gliquidon, tolbutamida etc. - Metformin, buformin	- SNC (confuzie, tulburări de comportament asemănătoare beției, stupoare, tulburări de vedere)	În cazul sulfonilureelor, se impune o monitorizare atență timp de 2-3 zile de la debutul tratamentului.
Beta-adrenolitice neselective	- Propranolol, carvedilol, sotalol, timolol	Hipoglicemie	

TABELUL 1.7

F. Medicamente care produc tulburări de vedere

Grupa	Medicamente	Efecte	Observații
Preparate topice			
Midriatice anticolinergice	- Atropină, ciclopentolat, tropicamida	Tulburarea vederii pentru aproape, fotofobie, cefalee	Este interzis șofatul o perioadă (în funcție de T1/2), la indicația medicului oftalmolog
Antiglaucomatoase <i>Beta-blocante</i>	- Timolol, betaxolol, carteolol	- Iritație oculară, diplopie, ptoză palpebrală	
<i>Simpatolitice tip</i> <i>clonidină</i> <i>Parasimpatomimetice</i>	- Apraclonidina - Pilocarpina	- Disconfort, lăcrimare	
<i>Inhibitori ai anhidrazei</i> <i>carbonice</i>	- Brinzolamida, dorzolamida	- Spasm de acomodare, scăderea acuității vizuale pentru departe	
<i>Analogi ai</i> <i>prostaglandinelor</i>	- Latanoprost, travoprost	- Vedere tulbură, iritație conjunctivală, edem al pleoapelor - Disconfort ocular, fotofobie	

TABELUL 1.7 (continuare)

Grupa	Medicamente	Efecte	Observații
Medicamente sistemice			
Antispastice <i>parasimpatolitice</i> <i>Digestive</i>	- Butilscolamoniu bromură, otiloniu bromură, propantelina - Emeproniu, oxibutinina, propiverina, tolterodina	Midriază, creșterea tensiunii intraoculare, fotofobie, cefalee	Prudență în cazul tratamentului îndelungat
<i>Urinare</i>	- Trihexifenidil, biperiden - Amitriptilina, doxepina	Midriază, cicloplegie	
Antiparkinsoniene anticolinergice		Midriază, cicloplegie	
Antidepresive anticolinergice		Midriază, cicloplegie	
Neuroleptice cu efect secundar antimuscarinic	- Clorpromazina, tioridazina, clozapina, olanzapina	Midriază, creșterea tensiunii intraoculare, fotofobie	
Anticonvulsivante	- Carbamazepina, fenitoina, oxcarbazepina, Lamotrigina	- Diplopie, nistagmus	
Antiaritmice	- Mexiletina	- Diplopie	
Antimalarice	- Cloroquina, hidroxiclorochina	Tulburarea vederii	
Inductoare ale ovulației	- Clomifen	Retinopatie, scotom central pentru culoarea roșie, opacifieri corneene reversibile	Mecanism neprecizat

2. MEDICAMENTE – SPORTIVI

Anumite medicamente sunt interzise la sportivi, datorită efectelor pe care le pot induce, în sensul:

- creșterii performanței sportive;
 - mascării prezenței substanțelor de dopaj;
 - tulburărilor unor funcții fiziologice, ce pot influența negativ performanța.
- Aceste medicamente sunt grupate în două categorii:
- interzise atât în cadrul competițiilor sportive, cât și în afara acestora;
 - interzise numai în timpul competiției.

Agenția Mondială Antidoping (WADA) elaborează Codul Mondial Antidoping, care cuprinde lista medicamentelor și drogurilor interzise la sportivi (WADA Code, 2006).

În tablele următoare redăm această listă de substanțe, într-o prezentare farmacologică.

Agenția Mondială Antidoping a implementat pentru 2006 un Program de monitorizare a anumitor substanțe (bupropiona, cafeina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudofedrina etc.), care nu sunt considerate în prezent substanțe prohibite, în scopul investigării utilizării acestora pentru dopaj.

TABELUL 2.1

Medicamente interzise atât în afara, cât și în cadrul competițiilor sportive

Grupa	Medicamente	Efecte	Observații
Anabolizante	1-Androstendiol, danazol, etilestrenol, mestrolona, metandienona, metil-1-testosteron, nandrolon, stanozolol, 1-testosteron, clenbuterol, tibolona etc.	Efect anabolizant, de creștere a masei musculare și a performanțelor sportive	În cazul unui hormon steroid anabolizant produs endogen, se admit cantități înalte în mod fiziologic la om. Orice valoare mai mare trebuie investigată suplimentar, ținând seama și de eventualele condiții fiziologice particulare sau patologice ale sportivului
Hormoni și substanțe înrudite	- Eritropoietina (EPO)	- Stimulează diferențierea și proliferarea precursorilor eritrocitelor, stimulează eliberarea reticulocitelor în circulație, stimulează sinteza hemoglobinei celulare, favorizând oxigenarea țesuturilor	

TABELUL 2.1 (continuare)

Grupa	Medicamente	Efecte	Observații
Hormoni și substanțe înrudite (continuare)	- Hormonul de creștere (hGH), factori de creștere „insulin-like” (ex. IGF-1), factori de creștere mecanici (MGF) - Gonadotrofine (LH, hCG) - Corticotrofina (ACTH) - Insulina		- Gonadotrofine – interzise numai la bărbați - Insulina – permisă numai pentru tratamentul sportivilor cu diabet insulinodependent. Este necesară notificare scrisă din partea unui medic endocrinolog.
Medicamente cu acțiune anti-estrogenică Inhibitoare ale aromatazei Modulatori selectivi ai receptorilor pentru estrogeni (SERM) Alte anti-estrogenice Beta-2 adrenomimetice	- Anastrozol, aminoglutetimida, formestan etc. - Raloxifen, tamoxifen, toremifen - Clomifen Toți reprezentanții, inclusiv izomerii D- și L-		Excepție: formoterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina – administrate inhalator pentru a preveni și/sau trata astmul bronșic; necesită o notificare scrisă din partea medicilor specialiști pentru folosirea terapeutică. <i>Atenție!</i> O concentrație urinară mai mare de 1000 ng/ml salbutamol (liber + glucuronid) este acceptată numai dacă sportivul poate dovedi că rezultatul anormal se datorează folosirii inhalatorie și nu pe cale sistemică.

TABELUL 2.1 (continuare)

Grupa	Medicamente	Efecte	Observații
Diuretice	Acetazolamida, amilorid, bumetanid, canrenona, clortalidona, furosemid, hidroclorotiazida, indapamida, spironolactona, triamteren etc. <i>Excepție:</i> drospirinona – nu este interzisă.	Maschează prezența unor substanțe interzise, prin mărirea vitezei de eliminare	Justificarea pentru utilizarea în scop terapeutic nu este valabilă în cazul în care urina sportivului conține diureticul în asociere cu niveluri prag sau sub prag ale unei substanțe interzise
Alte substanțe care pot masca dopajul	- Probenecid - Finasterid, dutasterid - Albumina, dextrani		
	- Uricozurice - Inhibitori ai alfa-reducției - Înlocuitori de plasmă		

TABELUL 2.2

Medicamente interzise numai în competiții

Clasa	Medicament	Efect	Observații
Anorexigene	Amfepramona, fenfluramina, fenmetrazina, fentermina, sibutramina	Stimulare psiho-motorie	
Stimulante SNC	Nicetamida, pentetrazol, stricnina	Stimulare SNC	
Neurotonice	Meclofenoxat	Stimulare SNC	
Simpatomimetice	Adrenalina, efedrina, etilefrina	Stimulare SNC și cardiovasculară	- Adrenalina este permisă în asociere cu un anestezic local sau în preparate locale decongestionante nazale sau oculare - Efedrina este permisă până la conc. de 10 mg/ml urină
Antiparkinsoniene inhibitori ai monoaminoxidazei B (IMAO-B)	Selegilina	Crește nivelul de tiramină și alte amine simpatomimetice, cu efect stimulant SNC și cardiovascular	

TABELUL 2.2 (continuare)

Clasa	Medicament	Efect	Observații
Atenție! Următoarele medicamente cu efect stimulant SNC: bupropiona, cafeina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina nu intră în categoria substanțelor interzise. Ele au fost incluse într-un program de monitorizare pentru anul 2006, cu scopul de a depista eventuala folosire a acestora, de către sportivi, pentru dopaj.			
Analgezice opioide	Buprenorfina, dextromoramida, fentanil și derivații acestuia, hidromorфона, metadona, morfina, oxycodona, oximorфона, pentazocina, petidina	Stare euforică, farmacodependență psihică și fizică	Sunt permise analgezicele opioide slabe (codeina, dextropropoxifen, dihidrocodeina, tramadol)
Glucocorticosteroidi	Toți reprezentanții, administrați p.o., intrarectal, i.m., i.v.,		Folosirea lor necesită justificarea utilizării în scop terapeutic. Preparatele topice, pentru uz dermatologic, auricular, nazal, bucal sau oftalmologic sunt permise în orice situație.
Canabinoide	Hașiș, marijuana	Stupefiant	
Beta-blocante	Atenolol, betaxolol, carvedilol, celiprolol, metoprolol, propranolol, sotalol etc.	Deprimare cardiacă sau/și sedare	Numai în anumite discipline sportive
Alcool etilic		Euforie, agitație psiho-motorie	Detectarea se face prin analiza aerului expirat și/sau a sângelui – numai în anumite discipline sportive

Medicamente a căror absorbție p. o. este modificată de plante (exemple):

- Sunătoarea (Hypericum perforatum), inductor al P-glicoproteinei din intestin, scade absorbția digoxinei, astfel că la asociere se înregistrează concentrații plasmatice scăzute de digoxină;
- Sucul de grapefruit (Citrus paradisi) inhibă P-glicoproteina din enterocite, astfel scade cantitatea de medicament care este secretată în lumenul intestinal și crește concentrația în sânge a substanței active.

TABELUL 2

Interacțiuni aliment – medicament induse prin mecanism farmacocinetic de inhibiție enzimatică încrucișată

Crește Cp → efecte de supradozare

(după Hayes E. M., modificat)

Aliment /Plantă	Isoforma CYP inhibată	Medicamente afectate
Grapefruit (suc) (Citrus paradisi)	1A2	Amitriptilina, Cafeina, Clomipramina, Clozapina, Desipramina, Diazepam, Etinilestradiol, Fenacetina, Fluvoxamina, Haloperidol, Imipramina, Isotretinoin, Mexiletina, Metadona, Mirtazapina, Naproxen, Nortriptilina, Olanzapina, Ondansetron, Paracetamol, Propafenona, Propranolol, R-Warfarina, Riluzol, Ritonavir, Ropivacaina, Tacrina, Tamoxifen, Teofilina, Verapamil, Warfarin, Zileuton, Zolmitriptan
	3A4	Alcaloizi din ergot, Alcaloizi din Vinca, Alfentanil, Alprazolam, Amiodarona, Amitriptilina, Anastrozol, Astemizol, Bupropion, Busulfan, Cafegot (tartrat de ergotamină și cafeină), Cafeina, Canabinoide, Carbamazepina, Cerivastatina, Chinidina, Chinina, Clorfeniramina, Clorpromazina, Cimetidina, Cisaprid, Claritromicina, Clindamicina, Clomipramina, Clonazepam, Cocaina, Codeina, Contraceptive orale, Ciclofosfamidă, Ciclosporina, Dapsona, Dexametazonă, Dextrometorfan, Diazepam, Diltiazem, Disopiramidă, Dolasetron, Donepezil, Doxorubicina, Enalapril, Eritromicina, Estrogeni (oral), Etinil-Estradiol, Etoposida, Felodipina, Fentanil, Fexofenadina, Finasterida, Fluconazol, Flutamidă, Flutamide, Granisetron, Haloperidol, Hidrocortison, Hidrocodonă, Isoniazid, Isoniazid, Isradipina, Irinotecan, Isotretinoin (retinoizi), Lansoprazol, Lorazepam, Losartan, Lovastatină, Metadona, Miconazol, Midazolam, Mirtazapin, Navelbin, Nefirapina, Nifedipina, Nifedipina, Nimodipina, Nisoldipina, Nitrendipina, Ondansetron, Propafenona, R-Pimozid, Pravastatină, Prednison, Progesteron, Propafenona, R-Warfarina, Rifabutin, Rifampicină, Ritonavir, Salmeterol, Saquinavir, Sertralina, Sildenafil, Sirolimus, Simvastatină, Sufentanil, Tiazodol, Tamoxifen, Terfenadina, Testosteron, Teofilina, Tiagabin, Trazodon, Triazolam, Troleandomicina, Verapamil, Vinblastin, Vincristin, Zalciton, Zileuton

Efectul sucului de grapefruit asupra medicamentelor este datorat grupului de furanocumarine conținut. Acestea inhibă unul din principalele izoforme enzimatic CYP₄₅₀, în special CYP3A4, care predomină la nivel intestinal și hepatic (Flanagan D., 2005).

TABELUL 3

Interacțiuni medicament – aliment induse prin mecanism farmacocinetic de inducție enzimatică încrucișată

Scade Cp → ineficacitate

(după Hayes E. M., modificat)

Aliment /Plantă	Isoforma CYP indusă	Medicamente afectate
Broccoli (Broccoli oleracea)	1A2	Amitriptilina, Cafeina, Clomipramina, Clozapina, Desipramina, Diazepam, Etinilestradiol, Fenacetina, Fluvoxamina, Haloperidol, Imipramina, Isotretinoin, Mexiletina, Metadona, Mirtazapina, Naproxen, Nortriptilina, Olanzapina, Ondansetron, Paracetamol, Propafenona, Propranolol, R-Warfarina, Riluzol, Ritonavir, Ropivacaina, Tacrina, Tamoxifen, Teofilina, Verapamil, Warfarin, Zileuton, Zolmitriptan
Carne (friptă, părită pe cărbune)		
Fum de țigară (tutun)		
Varză de Bruxelles (Brassica oleracea gemmifera)		
Sunătoare (Hypericum perforatum)	3A4	Alcaloizi din Ergot, Alcaloizi din Vinca, Alfentanil, Alprazolam, Amiodarona, Amitriptilina, Anastrozol, Astemizol, Atorvastatină, Bepridil, Bupropion, Busulfan, Cafegot (tartrat de ergotamină și cafeină), Cafeina, Canabinoide, Carbamazepina, Cerivastatină, Chinidina, Chinina, Clorfeniramina, Clorpromazina, Cimetidina, Cisaprid, Claritromicina, Clindamicina, Clomipramina, Clonazepam, Cocaina, Codeina, Contraceptive orale, Ciclofosfamidă, Ciclosporina, Dapsona, Dexametazonă, Dextrometorfan, Diazepam, Diltiazem, Disopiramidă, Dolasetron, Donepezil, Doxorubicina, Enalapril, Eritromicina, Estrogeni (ora.), Etinil-Estradiol, Etoposida, Felodipina, Fentanil, Fexofenadina, Finasterida, Fluconazol, Flutamidă, , Granisetron, Haloperidol, Hidrocortison, Hidrocodonă, Isoniazid, Isoniazid, Isradipina, Irinotecan, Isotretinoin (retinoizi), Lansoprazol, Lidocaina, Lorazepam, Losartan, Lovastatină, Metadona, Miconazol, Midazolam, Mirtazapin, Navelbin, Nefirapin, Nevirapina, Nifedipina, Nifedipina, Nimodipina, Nisoldipina, Nitrendipina, Ondansetron, Paclitaxel, Paracetamol, Pimozid, Pravastatină, Prednison, Progesteron, Propafenona, R-Warfarina, Rifabutin, Rifampicină, Ritonavir, Salmeterol, Saquinavir, Sertralina, Sildenafil, Sirolimus, Simvastatină, Sufentanil, Tacrolimus,

TABELUL 3 (continuare)

Aliment / Plantă	Isoforma CYP indusă	Medicamente afectate
Sunătoare (Hypericum perforatum) (continuare)		Tamoxifen, Terfenadina, Testosteron, Teofilina, Tiagabin, Trazodon, Triazolam, Troleandomicina, Verapamil, Vinblastin, Vincristin, Zaleplon, Zileutin

TABELUL 4

Alimente ce interacționează cu citocromul P450 și în consecință cu medicamentele biotransformate pe această cale. CI: asocierea (după Brown C.H., 2001, modificat)

Alimente		
Alimente fripte și arse- carbonizate	Crucifere	Spanac
Broccoli	Grapefruit	Șuncă
Carne și pește afumat	Praz	Varză
Cămați	Pătrunjel	Usturoi
Ceapă		

TABELUL 5
Interacțiuni medicament – aliment induse prin mecanism farmacocinetic de eliminare
(după Lambrecht J.E., 2000, modificat)

Medicamente afectate	Aliment / Plantă	Mecanism	RA / Interacțiuni	Consiliere
Digoxina	Aloe (Aloe sp.), lemn dulce (Glycyrrhiza sp.)	Scăderea potasemiei (crește eliminarea gastrointestinală a K ⁺)	Crește toxicitatea cardiotonicului, crește riscul apariției aritmiilor	CI asocierea: Monitorizarea activității cardiace.
Litiu	Plante cu efect diuretic (măturice-drobul, pădăie, ienupăr)	Scăderea potasemiei	Crește concentrația serică a litului și toxicitatea	CI asocierea
Medicamente hipokalemie (diuretice, steroizi)	Aloe (Aloe sp.), lemn dulce (Glycyrrhiza sp.)	Scăderea potasemiei (crește eliminarea gastrointestinală a K ⁺)	Hipokaliemie	CI asocierea Monitorizarea semnelor și simptomelor hipokaliemiei (mialgie, crampe musculare, palpitații)

TABELUL 6

Interacțiunile medicament – aliment induse prin mecanisme farmacodinamice
(după Lambrecht J.E., 2000; Brown C.H., 2000; Bressler R., 2005, modificat)

Medicament	Aliment / Plantă	Mecanism	RA / Interacțiuni	Consiliere
Acidul acetilsalicilic*	Ginkgo (Ginkgo biloba) utilizat în insuficiență vasculară, stres și tinitus	Ginkgolidele B inhibă agregarea plachetară	Inhibarea agregării plachetare este accentuată	Pacienții trebuie să fie atenți la posibile reacții hemoragice care pot apărea. Monitorizarea valorii INR, de la inițierea terapiei și până la stabilizare. Determinări periodice ale valorii INR.
Alprazolam*	Kava (Piper methysticum) utilizat în insomnie și anxietate	Acționează sinergic pe receptorul GABA.	Potențarea deprimării la nivel SNC, până la comă	Evitarea asocierii alprazolam/ kava.
beta-blocante	Ephedra (Ephedra sinica)	Efedrina cu acțiune simpaticomimetica antagonizează efectele beta blocantelor	HTA	CI asocierea; Monitorizarea TA
	Lemn dulce (Glycyrrhiza sp.)	Produce retenție hidro-salină	HTA	CI asocierea Monitorizarea TA
Fenelina*	Ginseng (Panax ginseng) utilizat pentru creșterea funcției cognitive și a capacității de concentrare	Inhibă activitatea fosfodiesterazei	Insomnie, iritabilitate, ocazional halucinații vizuale	CI asocierea Monitorizarea TA
Hipoglicemizante	Ginseng (Panax ginseng)	Panoxozidele au eficacitate în controlul glicemiei	Scad glicemia, pericol de comă hipoglicemică	Monitorizarea glicemiei
IMAO	Ephedra (Ephedra sinica)	Conține efedrina cu acțiune simpaticomimetica	Efecte de tip stimulator la nivel SNC și cardiovascular (insomnie, nervozitate, HTA)	CI asocierea Monitorizarea tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace

TABELUL 6 (continuare)

Medicament	Aliment / Plantă	Mecanism	RA / Interacțiuni	Consiliere
ISRS (paroxetin etc.)	Sunătoare (Hypericum perforatum) efect antidepressiv	Sinergism de potențare	S-au semnalat: confuzie, inocență, slăbiciune și oboseală. Pot apărea și după 10 zile de la oprirea administrării paroxetinel.	CI asocierea
Sedative	Valeriana sp.	Acidul valeronic inhibă enzima care catabolizează GABA, astfel crește concentrația mediatorului GABA și scade activitatea sistemului nervos central	Efecte de tip stimulator la nivel SNC și cardiovascular (HTA) (insomnie, nervozitate, arteriale, a frecvenței cardiace)	CI asocierea Monitorizarea tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace
Teofilina și derivați de xantină	Ephedra (Ephedra sinica)	Conține efedrina cu acțiune simpatomimetica	Efecte de tip stimulator SNC și cardiovascular (HTA) (insomnie, nervozitate, arteriale, a frecvenței cardiace)	CI asocierea Monitorizarea tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace
	Ceai verde (Camellia sinensis)	Conține cafeina cu acțiune psihostimulantă	Efecte de tip stimulator SNC și cardiovascular (HTA) (insomnie, nervozitate, arteriale, a frecvenței cardiace)	CI asocierea Monitorizarea tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace
	Guarana (Paullinia cupana)	acțiune psihostimulantă	Efecte de tip stimulator SNC și cardiovascular (HTA) (insomnie, nervozitate, arteriale, a frecvenței cardiace)	CI asocierea Monitorizarea tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace
Warfarina	Salvia sp.*	Componentele ar putea inhiba agregarea plachetară	Crește timpul de protrombină și valoarea INR- ului	Monitorizarea valorii INR, de la inițierea terapiei și până la stabilizare. Determinări periodice ale valorii INR.

*pe baza cazurilor raportate în clinică

Medicament	Aliment / Plantă	Mecanism	RA / Interacțiuni	Consiliere
Warfarina (continuare)	Usturoi* (Allium sativum)	Componentele ar putea inhiba agregarea plachetară	Crește timpul de protrombină și valoarea INR-ului	Pacienții trebuie să fie atenți la posibile reacții hemoragice. Monitorizarea valorii INR, de la inițierea terapiei și până la stabilizare. Determinări periodice ale valorii INR.
	Ginkgo* (Ginkgo biloba)	Ginkgolidele B ar putea inhiba agregarea plachetară	Inhibarea agregării plachetare este accentuată	Pacienții trebuie să fie atenți la posibile reacții hemoragice. Monitorizarea valorii INR, de la inițierea terapiei și până la stabilizare. Determinări periodice ale valorii INR.
	Vitamina E (200IU/ zi)	Inhibă agregarea plachetară, interferând cu activitatea vitaminei K	Crește efectul antiocoagulant, crește sângerare este crescut	Pacienții trebuie să fie atenți la posibile reacții hemoragice. Monitorizarea valorii INR, de la inițierea terapiei și până la stabilizare. Determinări periodice ale valorii INR.

TABELUL 6 (continuare)

TABELUL 7

Alimente cu un conținut ridicat de tiramină. Risc de interacțiuni farmacodinamice de potentare cu antidepresivele IMAO neselective și IMAO-A selectiv (după Brown C.H., 2000, modificat)

Alimente cu un conținut ridicat în tiramină		
Avocado	Caviar	Mure
Banane	Ciocolată	Smântână
Bere	Fasole	Smochine
Brânză (în special cea veche), parmesan, cheddar, Roquefort	Ficat (vită sau pui)	Stafide
Boabe și sos de soia	Iaurt	Tofu – brânză din lapte de soia
Cafea	Pește (afumat)	Vin (în special cel roșu)
Carne prelucrată (carne fermentată, salam)	Preparate cu drojdie	

TABELUL 8

Alimente cu un conținut ridicat de vitamina K. Risc de antagonism farmacodinamic și ineficacitate a tratamentului cu anticoagulante
CI: asociere

(după Brown C.H., 2000, modificat)

Alimente și produse bogate în vitamina K	
Broccoli	Nasturtium nasturtium-aquaticum
Ceai verde	Soia
Conopidă	Spanac
Ficat	Varză
Legume cu frunze verzi (spanac, specii de Brassica oleracea Acephala group)	Varză de Bruxelles
Medicago sativa (lucerna)	Uleiuri vegetale (soia, rapiță)

TABELUL 9

Alimente cu un conținut ridicat de vitamina B₆. Risc de creștere a metabolizării levodopa și scădere a efectului antiparkinsonian
CI: asocierea

(după Brown C.H., 2000, modificat)

Alimente bogate în vitamina B ₆	
Avocado	Fasole
Bacon	Ficat de vită
Carne de porc	Mazăre
Cartofi	Ton

ANEXA X

PRODUSE MEDICAMENTOASE OTC

1. DCI ADMISE FĂRĂ LIMITARE DE DOZĂ
(= DCI-OTC)

Acetilcisteina

ACC, pulb. pt. sol. orală 100 mg/plic; pulb. pt. sol. orală 200 mg/plic; caps. 200 mg; compr. eff. 200 mg; compr. eff. 600 mg (Hexal AG, Germania)
Acetilcisteina, caps. 200 mg (LaborMed Pharma, România)
Fluimucil, compr. eff. 600 mg; granule pt. sol. orală 100 mg/plic; granule pt. sol. orală 200 mg/plic (Inpharzan SA Zambon, Italia)
Mucovim, caps. 100 mg; caps. 200 mg (Vim Spectrum, România)
Siran, compr. eff. 200 mg; compr. eff. 600 mg; pulb. susp. 100 mg/plic; pulb. susp. 200 mg/plic (Temmler Pharma, Germania)

Acid acetilsalicilic

Acesil, compr. 500 mg (Farmacom, Romania)
Acid acetilsalicilic 100 mg, compr. 100 mg (Florilex, România)
Acid acetilsalicilic 500 mg, compr. 500 mg (Sicomed, România)
Acid acetilsalicilic Tamp, compr. 500 mg (Armedica, România)
Acid acetilsalicilic Tamponat, compr. 100 mg; compr. 500 mg (Gedeon Richter, România)
Acid acetilsalicilic Tamponat, compr. 500 mg (Santa S.A, România)
Acid acetilsalicilic 500, compr. 500 mg (Magistra C&C, România)
Alka Seltzer "Zitronen", compr. eff. 324 mg (Bayer Healthcare AG, Germania)
ASAprin, compr. 160 mg; compr. 500 mg (AC Helcor, România)
Aspenter, compr. film. gastrorez. 75 mg; compr. film. gastrorez. 325 mg (Terapia, România)
Aspirin, compr. 500 mg (Larofarm, România)
Aspirin, compr. 100 mg; compr. 500 mg; compr. eff. 500 mg; compr. mast. 500 mg (Bayer, Germania)
Carica, compr. film. 100 mg (Sigma Pharmaceuticals, Australia)
Dolean pH 8, compr. film. 500 mg (Lab. 3M Sante, Franța)
Europirin, compr. 500 mg (Europharm, România)
Europirin T, compr. 500 mg (Europharm, România)
Pharmapirin, compr. 80 mg; compr. 325 mg (Pharmex, România)

Rompirin, compr. 500 mg (Antibiotice, România)
Thrombo ASS, compr. film. 50 mg; compr. film. 100 mg (Lannacher, Austria)
Asocieri
Calmogripin, compr. AAS 200 mg, paracetamol 200 mg, cafeină anhidră 25 mg, codeină fosfat 10 mg (Remedia, România)
Antineuralgic, compr. AAS 250 mg, paracetamol 150 mg, cafeină anhidră 50 mg (Sicomed, România)
Aspirin Plus, compr. eff. AAS 400 mg, acid ascorbic 240 mg (Bayer AG, Germania)
Neocopirin, compr. AAS 400 mg, cafeină 32 mg (CSC Pharmaceuticals, Luxemburg)
Ephimigrin, compr. AAS 350 mg, paracetamol 230 mg, cafeină anhidră 20 mg (Europharm, România)
Rompirin Plus, compr. AAS 250 mg, paracetamol 200 mg, cafeină anhidră 50 mg (Antibiotice, România)
Upsarin Vitamine C, compr. eff. AAS 330 mg, acid ascorbic 200 mg (Bristol-Myers Squibb, Franța)

Ambroxol

Ambolar, sirop 0,3% (Dar Al Dawa, Iordania)
Ambrohexal, sirop 0,3% (Hexal AG, Germania)
Ambroxol, sol. orală 7,5 mg/ml (Glaxo Wellcome, Egipt)
Ambroxol, sol. orală 0,3%; sol. orală 0,75% (Pharmaplant Biogalenica, România)
Ambroxol, compr. 30 mg; sirop 0,3% (Egis, Ungaria)
Ambroxol AL, compr. 30 mg; sirop 0,3%; sol. orală în picături 0,75% (Aliud, Germania)
Ambroxol clorhidrat, compr. 30 mg (Arena Group, România)
Ambroxol Q, compr. 30 mg (Biogal Pharmaceutical, Ungaria)
Dignobroxol, sol. orală 7,5 mg/ml (Sankyo, Germania)
Mucosolvan, compr. 30 mg; sirop 15 mg/5 ml; sirop 30 mg/5 ml (Boehringer Ingelheim, Germania)
Muxol, compr. 30 mg; sol. orală 3 mg/ml (Lab. LeurquinMediolan, Franța)

Antiacide

Antiacide cu magneziu: oxid de magneziu, hidroxid de magneziu, carbonat bazic și trisilicat

Milk of Magnesia, compr. oxid de magneziu 385 mg (PharmexRom Ind., România)

Antiacide cu calciu

Antacid, compr. mast. carbonat de calciu 500 mg (Europharm, România)
Calciu 250, compr. mast. carbonat de calciu 250 mg (Antibiotice, România)

Antiacide cu aluminiu

Alfogel, gel oral, plic de 16 g: fosfat de aluminiu 8,8 g, hidroxid de aluminiu 0,0571 g, pectină 0,0815 g (Galenika, Serbia și Muntenegru)

Antiacide cu combinații și complecși de aluminiu, calciu și magneziu

Rennie, compr. mast. carbonat de calciu 680 mg, carbonat de magneziu 80 mg (Bayer Consumer Care AG, Elvetia)
Almagel, susp. hidroxid de aluminiu gel 4 g%, hidroxid de magneziu pastă 1,38 g% (Balkan Pharma, Bulgaria)
Dicarbocalm, compr. hidroxid de aluminiu 400 mg, carbonat de magneziu 11 mg, silicat de magneziu 6 mg (Sicomed, România)
Maalox, compr. mast. hidroxid de aluminiu 400 mg, hidroxid de magneziu 400 mg; susp. int. hidroxid de aluminiu 3,49 g/100 ml, hidroxid de magneziu 3,99 g/100 ml (Theraplix, Franța)
Malucol, compr. mast. hidroxid de aluminiu 200 mg, hidroxid de magneziu 200 mg (Labormed, România)
Novolox, compr. mast. aluminiu glicinat 300 mg, oxid de magneziu 100 mg; susp. int. aluminiu glicinat 300 mg, oxid de magneziu 100 mg/doză (P.N. Gerolymatos, Grecia)
Talcid, compr. mast. hidrotalcit 500 mg (Bayer, Germania)
Rutacid, compr. mast. hidrotalcit 500 mg (KRKA, Slovenia)

Alte combinații

- cu anestezice locale

Almagel A, susp. cu anestezină 100 mg/5 ml (Balkan Pharma, Bulgaria)

- cu antitflatente

Epicogel, susp. orală $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, dimeticon (E.I.P.I.C.O. Egipt)

Antiacide cu bicarbonat de sodiu, în asocieri:

Ulceronrat, compr. carbonat acid de sodiu 200 mg, azotat bazic de bismut 350 mg, carbonat bazic de magneziu 300 mg, coajă de crușin 25 mg, rădăcină de calam 25 mg (Sicomed, România)

Bisacodil

Bicolax, supoz. 10 mg (Europharm, România)
Bisacodil, draj. gastrorez. 5 mg (Promedic, România)
Dulcolax, draj. gastrorez. 5 mg (Boehringer Ingelheim, Franța)
Laxamaq, supoz. 10 mg (Magistra C&C, România)
Laxatol, compr. film. gastrorez. 5 mg (Sicomed, România)
Stadalax, draj. gastrorez. 5 mg (Stada Arzneimittel AG, Germania)

Bromhexin

Bisolvon, compr. 8 mg; sirop 4 mg/5 ml; sirop 8 mg/5 ml; sol. orală 0,2% (Boehringer Ingelheim, Germania)
Bromhexin, compr. 8 mg, sol. orală 0,2% (Antibiotice, România)
Bromhexin, compr. 8 mg (Amniocen SRL, România)
Bromhexin, compr. 8 mg (Arena Broup SA, România)

Bromhexin, compr. 8 mg (Laborimed Pharma SA, România)
Bromhexin, sol. orală 0,2% (Tis Farmaceutic SA, România)
Bromhexin 10 BC, sol. orală 0,2% (Berlin Chemie AG Kenarini Group, Germania)
Bromhexin 12, compr. 12 mg (Fahlberg List, Germania)
Bromhexin 12 BC, sol. orală 1,2% (Berlin Chemie AG Kenarini Group, Germania)
Bromhexin 12 mg, compr. 12 mg (Laropharin, România)
Bromhexin 8, sol. orală 0,8% (Krewel Meuselbach, Germania)
Bromhexin 8, compr. 8 mg (AC Helcor, România)
Bromhexin 8 mg, compr. 8 mg (Magistra C&C, România)
Bromhexin clorhidrat, sol. orală 0,2% (Pharmaplant Biogalenica, România)

Butamiră

Sinecod, picături orale – sol. 5 mg/ml; sirop 7,5 mg/5 ml (Novartis, Elveția)
Tusosedal, picături orale – sol. 5 mg/ml; sirop 7,5 mg/5 ml (Pharmaplant Biogalenica, România)

Carbocisteina

Carbocisteina, sol. orală 5% (Pharmaplant Biogalenica, România)
Convenil, sirop 5% (Demo, Grecia)
Estival, sirop 5% (Specifar, Grecia)
Fluidol, sol. orală 5% (Tis Farmaceutic, România)
Fluifort, sirop 9% (Dompe, Italia)
Humex Expectorant, sirop 5% (Lab. URGO, Franța)
Mucosol, caps. 375 mg (CTS Chemical, Israel)
Mucotreis, sirop 5% (Ecobi Farmaceutici, Italia)
Rhinathiol, sirop 5% (Sanofi-Synthelabo, Franța)

Cetirizina

Alerid, compr. film. 10 mg (Cipla Ltd., India)
Alerid 10 mg, compr. film. 10 mg (Terapia, România)
Leizen 10 mg, compr. film. 10 mg (KRKA, Slovenia)
Zodac, compr. film. 10 mg (Leciva, Cehia)

Clorhidindol

Saprosan, draj. 100 mg (Sintofarm, România)

Dipiridamol

Dipiridamol, compr. film. 25 mg (Sicomed, România)
Dipiridamol, drajeuri 25 mg (Promedic, România)
Dipiridamol 25 mg, drajeuri (Ozone, România)

Drotaverina

No-Spa, compr. 40 mg (Chinoim, Ungaria)
No-Spa Forte, compr. 80 mg (Chinoim, Ungaria)
Spasmocalm, compr. 40 mg (Magistra C&C, România)

Asocieri

Quarelin, compr. metamizol 400 mg, cafeină 60 mg, drotaverină 40 mg (Chinoim, Ungaria)

Furazolidon

Furazolidon, compr. 100 mg (Terapia, România)
Furazolidona 25 mg, compr. 25 mg (Arena Group, România)
Furazolidona Forte 100 mg, compr. 100 mg (Arena Group, România)

Guaifenesina

Adult Meltus, sirop 2% (Seton Healthcare, U.K.)
Junior Meltus, sirop 1% (Seton Healthcare, U.K.)
Robiussin Expectorans, sol. orală 100 mg/5 ml (Ivax – Pharmaceuticals, Cehia)
Robiussin Expectorans, sol. orală 100 mg/5 ml (Wyeth – Lederle Pharmaceuticals, Austria)
Trecid, compr. 100 mg (Sicomed SA, România)
Trecid, sirop 2% (Biofarm SA, România)
Trecid R, sol. orală 10% (Biofarm SA, România)

Asocieri

Aiaralgin, compr. paracetamol 325 mg, guaifenesină 130 mg, cofeină 70 mg (Leciva, Cehia)

Loperamid

Dissenten, compr. 2 mg (S.P.A. Societa Prodotti Antibiotici SPA, Italia)
Imodium, caps. 2 mg (Janssen Pharmaceutica NV, Belgia)
Imodium 2 mg, caps. 2 mg (Terapia, România)
Loperamid, sol. orală 0,02% (Terapia, România)
Loperamid LPH 2 mg, caps. 2 mg (LaborMed Pharma, România)
Neo-Enteroseptol, caps. 2 mg (Specifar SA Pharmaceuticals, Grecia)

Loratadina

Claritine, compr. 10 mg (Schering-Plough Europe, Belgia)
Clarozone, compr. 10 mg (Ozone Laboratories, U.K.)
Erolin, compr. 10 mg (Egis Pharmaceuticals, Ungaria)
Flonidan, compr. 10 mg (Lek Pharmaceuticals, Slovenia)
Lorano Hexal, compr. 10 mg (Hexal AG, Germania)

Lorastamin 10 mg, compr. 10 mg (AC Helcor, România)
Loratadin 10 mg, compr. 10 mg (Vim Spectrum, România)
Loratadin 10 mg, compr. 10 mg (Laropharm, România)
Loratadin 10-SL, compr. 10 mg (Slovakofarma, Slovacia)
Loratadina LPH 10 mg, compr. 10 mg (LaborMed Pharma, România)
Loratimed, compr. 10 mg (Okasa Pharma Private Ltd., India)
Pressing, compr. eff. 10 mg (Hemofarm VRSAC, Serbia și Muntenegru)
Roleta, compr. 10 mg (Randbaxy Laboratories Ltd., India)
Symphoral, compr. 10 mg (Gedeon Richter, România)

Macrogol 4000

Forlax, pulbere pt. sol. orală 10 g (Beaufour Ipsen, Franța)
Sicolax, gran. pt. susp. orală 60 g (Sicomed, România)

Metamizol

Algocalmin 500 mg, compr. 500 mg (Sicomed, România)
Algocalmin San 500 mg, compr. 500 mg (Santa SA, România)
Algoremin, compr. 500 mg (Remedia, România)
Algozone, compr. 500 mg (Ozone, România)
Alindor, compr. 500 mg (Laropharm, România)
Analgin, compr. 500 mg (Europharm, România)
Metamizol Eel, compr. 500 mg (AC Helcor, România)
Nevralgin, sol. orală 45% (Pharmaplant, România)
Novalgin, compr. film. 500 mg; sirop 50 mg/ml; supoz. 1 g (Hoechst Marion Roussel, Germania)
Novalmim, compr. 500 mg (Farmacom, România)
Novocalmin, compr. 500 mg; supoz. 300 mg (Antibiotice, România)
Remalgin, compr. 500 mg (Lab. Remedia, România)
Sintocalmin, compr. 500 mg (Sintofarm, România)

Asocieri

Quarelin, compr. metamizol 400 mg, cafeină 60 mg, drotaverină 40 mg (Chinoim, Ungaria)

Oxeladina

Paxeladine, caps. elib. prel. 40 mg; sirop 0,2% (Beaufour Ipsen, Franța)

Paracetamol

Adol, sirop 120 mg/ml (Julphar, Emiratele Arabe)
Calpol suspensie pt. copii mici, susp. orală 120 mg/ml (Glaxo Wellcome, U.K.)
Calpol Șase Plus, susp. orală 250 mg/ml (Glaxo Wellcome, U.K.)

Daleron, compr. 500 mg; susp. orală 120 mg/5 ml (KRKA, Slovenia)
Efferalgan, compr. eff. 500 mg, sirop 60 mg/2 ml; supoz. 150 mg; supoz. 80 mg (Bristol-Myers Squibb, Franța)
Grippostad Hot, pulb. pt. sol. orală 600 mg (Stada Arzneimittel, Germania)
Infantis Tylenol, susp. orală 80 mg/0,8 ml (Mc Neil Consumer Health, S.U.A.)

Panadol, compr. 500 mg; compr. film. 500 mg; compr. eff. 500 mg (GlaxoBeecham, Anglia)

Panadol Rapide, compr. film. 500 mg (GlaxoSmithKline, U.K.)

Panadol Baby, susp. orală 120 mg/ml (GlaxoSmithKline, U.K.)

Paracetamol, compr. 500 mg (Sicomed, România)

Paracetamol, compr. 500 mg; supoz. 125 mg; supoz. 250 mg (Antibiotice, România)

Paracetamol, compr. 500 mg; supoz. 125 mg; supoz. 250 mg (Europharm, România)

Paracetamol, supoz. 125 mg; supoz. 250 mg (AC Helcor, România)

Paracetamol 500, compr. 500 mg (LaborMed Pharma, România)

Paracetamol 120, susp. orală 120 mg/5 ml (Berlin Chemie, Germania)

Paracetamol pt. copii, sol. orală 120 mg/5 ml (Pharmaplant Biogalenica, România)

Sanador, compr. 500 mg (Laropharm, România)

Tylenol, compr. film. 500 mg; compr. mast. 80 mg; susp. orală 160 mg/5 ml (Mc Neil, S.U.A.)

Asocieri

Antinevralgic P, compr. AAS 250 mg, paracetamol 150mg, cafeina 50mg (Sicomed, România)

Ataralgin, compr. paracetamol 325 mg, guaifenesină 130 mg, cofeină 70 mg (Leciva, Cehia)

Calmogripin, compr. AAS 200 mg, paracetamol 200 mg, cafeină anhidră 25 mg, codeină fosfat 10 mg (Remedia, România)

Codamin, compr. paracetamol 400 mg, codeină fosfat 20 mg, cofeină anhidră 23 mg (Terapia, România)

Coldrex Hot Rem, pulbere pt. sol. orală paracetamol 750 mg, acid ascorbic 60 mg, clorhidrat de fenilefrină 10 mg (GlaxoSmithKline, U.K.)

Coldrex, compr. paracetamol 500 mg, cofeină 25 mg, fenilefrină 5 mg, terpin hidrat 20 mg, acid ascorbic 38 mg (GlaxoSmithKline, U.K.)

Coldrex Max Grip, pulbere pt. sol. orală paracetamol 1000 mg, acid ascorbic 40 mg, clorhidrat de fenilefrină 10 mg (GlaxoSmithKline, U.K.)

Daleron Junior, pulbere granulată paracetamol 120 mg, acid ascorbic 10 mg (KRKA, Slovenia)

Daleron, pulbere granulată paracetamol 500 mg, acid ascorbic 20 mg (KRKA, Slovenia)

Daleron Cold3, compr. film. paracetamol 325 mg, pseudoefedrină clorhidrică 30 mg, dextrometorfan bromhidrat 15 mg (KRKA, Slovenia)

Efferalgan Vitamine C, compr. eff. paracetamol 300 mg, acid ascorbic 200 mg (Bristol-Myers Squibb, Franța)

Ephimigrin, compr. AAS 350 mg, paracetamol 230 mg, cafeină anhidră 20 mg (Europharm, România)
Fervex "pentru adulți", granule pentru sol. orală paracetamol 500 mg, acid ascorbic 200 mg, feniramin maleat 25 mg (UPSA Conseil, Franța)
Fervex "pentru copii", granule pentru sol. orală paracetamol 280 mg, acid ascorbic 100 mg, feniramin maleat 10 mg (UPSA Conseil, Franța)
Grippostad, caps. paracetamol 208 mg, acid ascorbic 160 mg, cafeină anhidră 25 mg, clorfeniramin 2,5 mg (Stada, Germania)
Humex răceală și gripă, compr. de zi paracetamol 500 mg, clorhidrat de pseudoefedrină 60 mg, caps. de noapte paracetamol 500 mg, maleat de clorfeniramin 4 mg (Lab. Urgo, Franța)
Panadol Extra, compr. paracetamol 500 mg, cafeină 65 mg (GlaxoSmithKline, U.K.)
Paracetamol plus, compr. paracetamol 500 mg, clorfeniramin 3 mg (Europharm, România)
Paracetamol sinus, compr. paracetamol 500 mg, clorfeniramin maleat 3 mg, clorhidrat de pseudoefedrină 30 mg (Europharm, România)
Paracof, compr. paracetamol 500 mg, cafeină 30 mg (Sintofarm, România)
Rinolaserin, paracetamol 500 mg, pseudoefedrină clorhidrat 30 mg, clorfeniramin maleat 2 mg (Pharmex Rom Ind., România)
Rompirin Plus, compr. AAS 250 mg, paracetamol 200 mg, cafeină anhidră 50 mg (Antibiotice, România)
Saridon, compr. paracetamol 250 mg, propifenazonă 150 mg, cafeină 25 mg (Bayer Consumer, Elveția)
Solpadeine, compr. și compr. eff. paracetamol 500 mg, codeină fosfat 8 mg, cafeină 30 mg (GlaxoSmithKline, U.K.)
Theinol, sol. orală paracetamol 2,7 g%, cafeină anhidră 0,243 g% (Baillly-Speab, Franța)

Propifenazonă

Propifenazonă, caps. 100 mg; caps. 300 mg (Sicomed, România)
Propifenazonă, supoz. 100 mg (Antibiotice, România)
Propifenazonă, compr. 300 mg (Arena Group, România)

2. DCI ADMISE LA DOZE MICI (= DCI-nonOTC)

Ibuprofen

Advil, drajeuri 200 mg (Wyeth-Whitehall, Austria)
Ibufen, compr. film. 200 mg (Antibiotice, România)
Ibuprofen, compr. film. 200 mg (Leiner, S.U.A.)
Ibuprofen, drajeuri 200 mg (Pobianickie Zakladz Farmaceutyczne Polfa, Polonia)
Ibuprofen, compr. film. 200 mg (Cipla Ltd., India)

Ibuprofen, caps. 200 mg (Arena Group, România)
Ibusan, compr. 200 mg (Sanofi Winthrop, Belgia)
Nurofen, drajeuri 200 mg (Boots, Anglia)
Nurofen Non-Aqua, compr. orodispersabile 200 mg (Ethypharm, Franța)
Paduden, caps. 200 mg (Terapia, România)
Profinal, drajeuri 200 mg (Gulf Phar., Emiratele Arabe Unite)
Reuprofen, compr. film. 200 mg (AC Helcor, România)
Rupan, compr. film. 200 mg (Medochemie, Cipru)
Upfen, compr. film. 200 mg; compr. eff. 200 mg (UPSA, Franța)

Asocieri

Modafen, compr. film. ibuprofen 200 mg, pseudoefedrină clorhidrat 10 mg (Zentiva, Cehia)
Nurofen Răceală și Gripă, compr. film. ibuprofen 200 mg, clorhidrat de pseudoefedrină 30 mg (Boots Healthcare, U.K.)
Nurofen Plus, compr. film. ibuprofen 200 mg, fosfat de codeină 12,8 mg (Boots Healthcare, U.K.)

Papaverina

Papaverină, compr. 50 mg (Arena Group, România)

Pseudoefedrina

Sudafed, compr. film. 60 mg (Glaxo Wellcome, U.K.)

3. DCI-nonOTC ADMISE EXCLUSIV ÎN COMBINAȚII CU DCI-OTC

Produse OTC în care *cafeina* este asociată cu alte medicamente:

Antinevralgic P, AAS 250 mg, paracetamol 150mg, cofeina 50mg (Sicomed, România)
Aspirin Plus, compr. eff. AAS 400 mg, acid ascorbic 240 mg (Bazer AG, Germania)
Atardalgin, compr. paracetamol 325 mg, guaifenesină 130 mg, cofeină 70 mg (Leciva, Cehia)
Calmogripin, compr. AAS 200 mg, paracetamol 200 mg, cafeină anhidră 25 mg, codeină fosfat 10 mg (Remedia, România)
Ephimigrin, compr. AAS 350 mg, paracetamol 230 mg, cafeină anhidră 20 mg (Europharm, România)
Grippostad, caps. paracetamol 208 mg, acid ascorbic 160 mg, cofeină anhidră 25 mg, clorfeniramin 2,5 mg (Stada, Germania)
Neocopirin, compr. AAS 400 mg, cafeină 32 mg (CSC Pharmaceuticals, Luxemburg)

Paradol Extra, compr. paracetamol 500 mg, cafeină 65 mg (GlaxoSmithKline, U.K.)
Quarelin, compr. metamizol 400 mg, cafeină 60 mg, drotaverină 40 mg (Chinoin, Ungaria)
Rompirin Plus, compr. AAS 250 mg, paracetamol 200 mg, cafeină anhidră 50 mg (Antibiotice, România)
Saridon, compr. paracetamol 250 mg, propifenazonă 150 mg, cafeină 25 mg (Bayer Consumer, Elveția)
Solpadeine, compr. și compr eff. paracetamol 500 mg, codeină fosfat 8 mg, cafeină 30 mg (GlaxoSmithKline, U.K.)
Theinol, sol. orală paracetamol 2,7 g%, cafeină anhidră 0,243 g% (Baillly-Speab, Franța)

Produse OTC în care codeina este asociată cu alte medicamente:

Calmogripin, compr. AAS 200 mg, paracetamol 200 mg, cafeină anhidră 25 mg, codeină fosfat 10 mg (Remedia, România)
Codamin, compr. paracetamol 400 mg, codeină fosfat 20 mg, cafeină anhidră 23 mg (Terapia, România)
Nurofen Plus, compr. film. ibuprofen 200 mg, fosfat de codeină 12,8 mg (Boots Healthcare, U.K.)
Solpadeine, compr. și compr eff. paracetamol 500 mg, codeină fosfat 8 mg, cafeină 30 mg (GlaxoSmithKline, U.K.)

Produse OTC în care clorfeniramina este asociată cu alte medicamente:

Grippostad, caps. paracetamol 208 mg, acid ascorbic 160 mg, cafeină anhidră 25 mg, clorfeniramină 2,5 mg (Stada, Germania)
Humex răceală și gripă, compr. de zi paracetamol 500 mg, clorhidrat de pseudoefedrină 60 mg; caps. de noapte paracetamol 500 mg, maleat de clorfeniramin 4 mg (Lab. Urgo, Franța)
Paracetamol plus, compr. paracetamol 500 mg, clorfeniramin 3 mg (Europharm, România)
Paracetamol sinus, compr. paracetamol 500 mg, clorfeniramin maleat 3 mg, clorhidrat de pseudoefedrină 30 mg (Europharm, România)
Rinoalersin Forte, compr. paracetamol 500 mg, pseudoefedrină clorhidrat 30 mg, dextrometorfan bromhidrat 15 mg, clorfeniramin maleat 2 mg (Pharmex Rom Ind., România)
Rinoalersin, paracetamol 500 mg, pseudoefedrină clorhidrat 30 mg, clorfeniramin maleat 2 mg (Pharmex Rom Ind., România)

Produse OTC în care dextrometorfan este asociat cu alte medicamente:

Daleron Cold3, compr. film. paracetamol 325 mg, pseudoefedrină clorhidrică 30 mg, dextrometorfan bromhidrat 15 mg (KRKA, Slovenia)
Rinoalersin Forte, compr. paracetamol 500 mg, pseudoefedrină clorhidrat 30 mg, dextrometorfan bromhidrat 15 mg, clorfeniramin maleat 2 mg (Pharmex Rom Ind., România)

Produse OTC în care fenilefrina este asociată cu alte medicamente:

Coldrex Hot Rem, pulbere pt. sol. orală paracetamol 750 mg, acid ascorbic 60 mg, clorhidrat de fenilefrină 10 mg (GlaxoSmithKline, U.K.)
Coldrex, compr. paracetamol 500 mg, cofeină 25 mg, fenilefrină 5 mg, terpin hidrat 20 mg, acid ascorbic 38 mg (GlaxoSmithKline, U.K.)

Produse OTC în care feniramina este asociată cu alte medicamente:

Fervex "pentru adulți", granule pentru sol. orală paracetamol 500 mg, acid ascorbic 200 mg, feniramin maleat 25 mg (UPSA Conseil, Franța)
Fervex "pentru copii", granule pentru sol. orală paracetamol 280 mg, acid ascorbic 100 mg, feniramin maleat 10 mg (UPSA Conseil, Franța)

Produse OTC în care pseudoefedrina este asociată cu alte medicamente

Actifed, compr. film. pseudoefedrină 60 mg, tripolidină 2,5 mg (Glaxo Wellcome, U.K.)
Daleron Cold3, compr. film. paracetamol 325 mg, pseudoefedrină clorhidrică 30 mg, dextrometorfan bromhidrat 15 mg (KRKA, Slovenia)
Modafen, compr. film. ibuprofen 200 mg, pseudoefedrină clorhidrat 10 mg (Zentiva, Cehia)
Nurofen Răceală și Gripă, compr. film. ibuprofen 200 mg, clorhidrat de pseudoefedrină 30 mg (Boots Healthcare, U.K.)
Rinoalersin Forte, compr. paracetamol 500 mg, pseudoefedrină clorhidrat 30 mg, dextrometorfan bromhidrat 15 mg, clorfeniramin maleat 2 mg (Pharmex Rom Ind., România)

INDEX

A

abuz de medicamente 33, 58, 266
 aderență la tratament 62
 alăptare 91, 99, 258
 analize de laborator 41, 59, 90, 142, 146
 anamneză 59, 188, 192
 asigurări de sănătate 42
 asistență de sănătate 38, 43, 44, 272
 asistență farmaceutică (pharmaceutical care) 38, 113, 173, 183, 230
 asistența la domiciliu (home care) 22, 42, 44
 asocieri fixe 54, 55, 102
 asocieri tipizate 50, 102
 automedicație (self-medication) 28, 43, 52, 88, 135, 173, 183
 automonitorizarea glicemiei 284
 autotratament 43, 241, 272
 aviz farmaceutic 112, 183, 185, 192, 203

B

bariera hematoencefalică 95, 139, 160, 163, 168
 baze de date 27, 42, 187, 273
 biodisponibilitate 41, 50, 91, 115, 126, 129, 131, 275
 bioechivalență 91
 bioritm circadian 62, 115, 116, 117

C

cale de administrare 61, 62, 77, 83, 87, 88, 89, 115, 285
 clearance 97, 127, 128, 278
 combaterea sedentarismului 256, 279, 280
 complianță 54, 68, 82, 84, 274, 310
 computerised prescriber order entry (CPOE) 39, 90
 concentrație plasmatică 39, 58, 71, 96, 134, 159, 323, 371, 400
 confidențialitatea informației 38
 consilier 22, 33, 34, 38, 39, 43

consiliere 27, 38, 40, 58, 90, 112, 126, 173, 187, 228, 241, 273, 339, 400
 consult medical 33, 258, 263
 consultație 241, 261, 273
 consultație minimală 41, 173, 183, 185, 205, 211, 217, 230, 254, 259
 context fiziopatologic 49, 86, 91, 97, 192, 204, 210, 227, 252, 257, 274
 controlul dozelor 92
 criteriu farmacocinetic 22, 39, 72, 96, 139
 cutie de dozaj 70, 90

D

deontologia medicală 38
 diagnostic 41, 49, 59, 77, 90, 174, 186, 192, 201, 212, 220, 224, 231, 240, 244, 253
 dosarul pacientului 41, 43
 dozaj sanguin 72
 doză de atac 49, 141
 doză de întreținere 49, 257
 doză pediatrică 93

E

educație farmacoterapeutică 41, 58, 90, 187, 258, 272
 educație terapeutică 33, 41, 90, 94, 258, 266, 271, 273
 efect rebound 35, 52, 63, 93, 114, 143, 167, 338, 367
 efecte teratogene 102, 154, 162, 210, 358
 efectul *primei doze* 67, 69, 83
 enzimopatii 37, 53, 71, 94, 103, 164, 275, 338
 erori de prescripție 39, 51, 62, 85, 88
 examen clinic 63, 90, 186, 225, 262
 exerciții fizice 152, 256
 explozia informațională 22, 23

F

factor sanogenetic 279, 281, 282, 283
 factori de risc 272, 278, 280, 358, 359, 360
 farmacie clinică 22, 28, 39, 43, 90, 135, 183, 185

farmacie de comunitate 22, 26, 38, 40, 52, 90, 111, 174, 183, 193, 230, 273, 337
farmacie de spital 22, 24
farmacist clinician 22, 27, 39, 40, 87, 183, 186, 273
farmacist consultant 27, 40
farmacoeconomie 39
farmacoepidemiologie 23, 35, 50, 58, 144, 185, 271, 337
farmacofobie 58
farmacografie 22, 39, 59, 61, 70, 144, 339
farmacomanie 58
farmacoterapie 22, 27, 29, 33, 39, 44, 50, 58, 60, 63, 68, 70, 95, 119, 184, 188, 193
farmacoterapie de substituție 61
farmacoterapie etiotropă 61
farmacoterapie patogenică 61
farmacotoxicologie 23, 37, 339
farmacovigilență 23, 37, 39
foarte de observație 77
forme efervescente 100, 173, 204, 228, 280
forme enterosolubile 116, 138, 141, 151, 204, 227
formular tipizat 76, 192

G

Gravidă 71, 88, 102, 155, 173, 196, 243, 257, 276, 358, 360

I

Idiosincrazie 59, 89, 96, 338
indice terapeutic 39, 105, 146
inducție încrucișată 55, 112, 132, 313, 333, 339, 398
informații verbale 273
inhibiție încrucișată 55, 112, 132, 313, 333, 339, 398
insuficiență funcțională 67, 68, 367, 370
insuficiență hepatică 98, 110, 279, 340
insuficiență renală 97, 106, 278, 340
interacțiuni medicament – aliment 110, 129, 130, 131
interacțiuni medicament – medicament 99, 110, 124, 126, 309

interacțiuni medicamentoase 86, 126, 128
interogatoriu minimal 173
intervalul dintre administrări 62, 77, 83
investigații paraclinice 59, 199, 261, 266
ipoteză de diagnostic 186, 189, 192, 208
M
măsurii nemedicamentoase 208, 216, 248
mecanism de feed-back 63, 118, 371
medic de familie (general practitioner) 27, 41, 112, 126, 183, 192
medicamente comerciale 81
medicamente compensate 32, 35
medicamente de alternativă 64, 65
medicamente de primă alegere 64
medicamente de rezervă 64, 65
medicamente magistrale 80
medicamente oficinale 80
monitorizarea farmacografiei 39

N

necesar caloric 284
noncompliance 70, 72, 82, 84
nou-născut 95, 173, 276

O

obiectiv terapeutic 44, 59
observația pacientului 186, 188, 263
optimizarea farmacoterapiei 39, 62, 63, 70
OTC (over-the-counter) 43, 51, 52, 135, 136, 173, 193

P

plan de educație 272
planul terapeutic 60, 61
polimedicație 72, 84
polimorfism enzimatic 96
polipatologie 61, 70, 71, 72, 84
posologie progresivă 66, 67
posologie 61, 63, 114
prematur 71, 166

prescripție medicală (rețetă, ordonanță) 42, 51, 76, 86, 94, 114, 135
prim ajutor farmaceutic 253, 267
probleme de terapie medicamentoasă (PTM) 43, 44, 186
profil farmacologic 95, 96, 276, 277
prospect 36, 69, 90, 274
prospect de ambalaj 36
protocoale de prescriere 27
R
raport beneficiu/cost 50
raport beneficiu/risc 339
reații adverse 41, 50, 118, 120, 337, 367
recomandare scrisă 41, 76, 192, 194
recomandări 77, 90, 116, 193, 263
regim hiposodat 99, 204, 208, 279
regim igienico-dietetic 251, 252
relație pacient-medic/farmacist 84

S

Sarcină 91, 94, 102, 275, 276
schemă de tratament 83
serviciul de ambulanță 185, 247
serviciul medical de urgență 247
sindrom de sevraj (withdrawal sindrom) 63, 68, 119, 356, 369

urgențe medicale 44, 231, 241, 258

V

Vârșnic 71, 84, 96, 102, 114, 173, 277

T

Tahifilaxie 65, 167
terapie complexă 49, 61
tratamente tradiționale (home remedy) 183

U

urgențe medicale 44, 231, 241, 258

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. xxx – Agenda Medicală, Ed. Medicală, București, 2003.
2. xxx – Australian Prescriber, 2000-2005.
3. xxx – Farmacopeea Română, Ediția a X-a, Ed. Medicală, București, 1993.
4. xxx – Nomenclatorul medicamentelor de uz uman 2005, Edit. Medicală, București, 2005.
5. Abraham S.C., Cruz-Correa M. et al. – Alendronate-associated esophageal injury: pathologic and endoscopic features. *Mod. Pathol.* 1999; 12 (12): 1152-7.
6. ADRAC – Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, 2000-2005.
7. ADRAC – Inadvertent paracetamol overdose. *Aust. Adv. Drug Reactions Bull.*, 2005; 24(5): 18.
8. ADRAC – Medicines and QT prolongation. *Aust. Adv. Drug Reactions Bull.*, 2005; 24(6): 22.
9. Allen L. L., Barker K. N. – Fundamentals of medication error research. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1990; 47: 555-71.
10. Am. Soc. of Health – System Pharmacists – A.S.H.P. guidelines on a standardized method for pharmaceutical care. *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 1996; 53: 1713-16.
11. Ansler M.R., Murray M.D., Tierney W.M., Brower N., Harris L.E., Marrero D.G., Weinberger M. – Pharmaceutical Care in Chain Pharmacies: Beliefs and Attitudes of Pharmacists and Patients. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 2001; 41(6): 850-55.
12. Asscher A.W., Parr G.D., Whitmarsh V.B. – Towards the safer use of medicines. *BMJ* 1995; 311(7011): 1003-05.
13. Barrier J.-H. (coordonateur) – Ass. des Enseignants des Sémiologie-Pathologie Médicale des Facultés de Pharmacie – Le Pharmacien et la Sémiologie – Pathologie medicale. Ellipses, Paris, 1987.
14. Bates D.W., Gawande A.A. – Improving patient safety with information technology. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2526-34.
15. Bath P.M., Gray L.J. – Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005; 330 (7487): 342-4.
16. Beeley L. – Siguranță în prescrierea medicamentelor. Ghid de utilizare a medicamentelor, Edit. Medicală, București, Ed. a 5-a, 1993 [după Beely L. – Safer prescribing, a guide to some problems in the use of drugs, Blackwell Sci. Publ., Oxford, Fifth Ed., 1992.
17. Bellingham C. – Pharmacists who prescribe: the reality. *The Pharmaceutical J.*, 2002; 268: 238-9.
18. Belon J.-P. – Conseils à l'Officine, Masson, Paris, 2000.
19. Bleske B.E., Willis R.A., Anthony M., et al. – The effect of pravastatin and atorvastatin on Coenzyme Q10. *Am. Heart J.*, 2001; 142(2): E2.
20. Boloșiu H.D. – Semiologie medicală. Medex, Cluj-Napoca, 1994.

21. Bonal J., Burden M., Delporte J.P. – The future of Clinical Pharmacy in Europe. A Strategy for the Society, ESCP, Noordwijk, The Netherlands, 1993.
22. Boroceanu M. – Piața farmaceutică românească, trecut și tendințe. *Pharma Business* 2005, 1: 54-57.
23. Boyce T. – Medication safety project in Northern Ireland. *Hospital Pharmacy Europe (HPE)*, 2005; 18: 74-5.
24. Branch W.T., Burton S.A., Drisoll C.E. – Primum non nocere, a new look at an old ideas. *Patient Care*, 1994; 28: 44-66.
25. Bressler R. – Interactions between ginseng and prescription medications, *Geriatrics*, 2005; 60, 8.
26. Brown C.H. – Overview of Drug Interactions. *US Pharm* 2000; 25(5): HS3-HS30.
27. Brown C.H. – Overview of Drug Interactions Modulated by Cytochrome P450. *US Pharm* 2001; 26:04.
28. Calop J. – La pharmacie clinique. Pourquoi? Comment? Ellipses, Paris, 1985.
29. Calop J. (coordonator) – L'Association des enseignants français de pharmacie clinique (sub egida) – Guide des fonctions hospitalières de pharmacie clinique à l'usage des étudiants de cinquième année hospitalo-universitaire, Bristol Myers Squibb, 1998.
30. Cipolle R.J., Strand L.M., Morley P.C. – Pharmaceutical Care Practice. The clinician's guide. McGraw-Hill, New York, 2nd Ed., 2004.
31. Cipolle R.J., Strand L.M., Morley P.C. – Pharmaceutical Care Practice. McGraw-Hill, New York, 1998.
32. Clark C. – A survey of chronic pain in Europe. *Hospital Pharmacy Europe (HPE)* 2005; 19: 60-2.
33. Clark T. – Issues in computerized prescriber order entry. *Hospital Pharmacy Europe (HPE)* 2006; 24: 32-3.
34. Comité de Consenso – Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Ars Pharmaceutica*, 2002; 43(3-4): 179-87.
35. Costentin Pr. J. (sous la direction) – Ass. des Enseignants des Pharmacologie des U.F.R. de Pharmacie – Pharmacologie et Pratique officinale. Ellipses, Paris, 1993.
36. Cranswick N., McGillivray G. – Over-the-counter (OTC) medication in children: friend or foe? *Australian Prescriber*, 2001; 24(6): 149-51.
37. Crétin Maitenaz V., Matza L., Mingat J., Guigner M., Shai A., Calop J. – Étude de 247 cas d'accidents thérapeutiques médicamenteux, élaboration d'un programme de prévention. *J. Pharm. Clin.*, 1990; 9: 193-212.
38. Cristea A.N. – Efecte adverse imunodepresive ale unor medicamente. *Produse farmaceutice*, Edit. Medicală, 1986; 1:34-44.
39. Cristea A.N. – Romania's first Clinical pharmacist specialists. Newsletter of ESCP, 1997; 80: 3.
40. Cristea A.N. – Farmacologie generală, Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1998 (reîmpărită 1999, 2001, 2004).
41. Cristea A.N. – Observații de ordin farmacologic asupra Listelor de medicamente OTC și compensate, la Masa rotundă "Politica medicamentului" (moderator Voicu V.). Congresul Național de Farmacologie, Farmacoterapie și Toxicologie clinică, Constanța, 27-29 mai 1999.
42. Cristea A.N. – Variabilitatea individuală și tipologică în farmacologia durerii. Aspecte de biodisponibilitate, farmacocinetică, farmacodinamie. (Masa rotundă „Actualități în farmacoterapia durerii”, moderator Mungiu O.C.), Simpozionul Național de Farmacologie, 27-29 Mai 1999, Constanța.
43. Cristea A.N. – Farmacoterapia științifică-rațională și farmacoepidemiologia unor noi medicamente introduse în terapeutică (Conferință), Simpozionul „Farmacia așăzi, între promovare și cercetare”, 26-28 Mai 2005, Timișoara; extenso (engleză) în *Timișoara Medical Journal*, 2005; 55: 5-11.
44. Cristea A.N. (sub redacția) – *Tratat de Farmacologie*, Edit. Medicală, București, 2005.
45. Cristescu C. – Farmacie clinică generală, Edit. Mirtion, Timișoara, 2005.
46. D'Ivernois J.-F., Gagnayre R. – Apprendre à éduquer les patients, approche pédagogique, Vigot, Paris, 1995.
47. Dangouman J., Albin H., Begaud B., Boisseau A. – Ordonnances illogiques, ordonnances dangereuses. *Thérapie*, 1980; 35: 519-24.
48. de Gier J. – Clinical Pharmacy in Primary Care and the Community Pharmacy. *Pharmacotherapy*, 2000; 20(10), part 2: 278S-281S.
49. Decretul Nr. 466 din 28 decembrie 1979 privind regulim produselor si substantelor toxice aparut în Buletinul oficial Nr. 2 din 3 ianuarie 1980.
50. Dipiro J.T. et. al. (ed. by) – *Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach*, McGraw Hill, 5th Ed., Intern. Ed., 2002.
51. Dobrescu D. și colab. – *Memored 2006*, Edit. Minesan, 2006.
52. Edwards B. – New challenges for the pharmaceutical profession. *Hospital Pharmacy Europe (HPE)* 2005; 19: 7.
53. Edwards L., Roden D.M. – Appendix 1 – Principles prescription order writing and patient compliance in Goodman-Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., 2001, 1903-1915.
54. EMEA – EMEA statement following withdrawal of Vioxx® (rofecoxib). Doc. Ref. 2004 Oct. 6: 97949.
55. EMEA – EMEA to review COX-2 inhibitors. Doc. Ref. 2004 Oct. 22; 117908.
56. ESCP – The Clinical Pharmacist: Education Document, Barcelona, 1988.
57. Europ. Commission – Guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use; in The Rules governing Medicinal Products in the E.C., vol. III B, sept. 1998.
58. Everett H.C. – Dry mouth and delayed dissolution of nitroglycerin. *N. Engl. J. Med.*, 1984; 310: 1122.
59. Farris K.B., Kirking D.M. – Assessing the quality of pharmaceutical care. II. Application of concepts of quality assessment from medical care. *Ann. Pharmacother.*, 1993; 27: 215-23.

60. Fattinger K., et al. – Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 49: 158-67.
61. Fitzpatrick R. – Using new technologies in hospital pharmacies. *Hospital Pharmacy Europe (HPE)* 2005; 19: 5.
62. Flanagan D. – Understanding the grapefruit-drug interaction *Pharmacotherapeutics*, 2005, 282-5.
63. Fraser R.C. (edit by) – *Clinical Method. A general practice approach*, Butterworth Heinemann, Linacre House, Jordan Hill, Oxford, Third ed. 1999, 1-24.
64. Fry J. – *General Practice – the Facts*. Radcliffe Medical Press, Oxford, 1993.
65. Gimenez F., Brazier M., Calop J., Dine Th., Tchiakpé L., (sub redacția) – L' Association nationale des enseignants de pharmacie clinique (sub egida) - Pharmacie Clinique et Thérapeutique, Masson, Paris, 2000.
66. Goldberg L.A. – Risk management in pharmacotherapy. *Hospital Pharmacy Europe (HPE)*, 2005; 18: 12-4.
67. Goldberg L.A. – Changing times for US hospital pharmacists. *Hospital Pharmacy Europe (HPE)* 2005; 19: 14-6.
68. Gottlieb S. – COX-2 inhibitors may increase risk of heart attack. *BMJ* 2001; 323(7311): 471-2.
69. Graham D.J., Staffa J.A., et al. – Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292(22): 2585-90.
70. Hays D. – Clinical pharmacy services in the ED (emergency department). *Hospital Pharmacy Europe (HPE)* 2006; 24: 16-7.
71. Hepler C.D., Strand L.M. – Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 1990; 47: 533-43.
72. Hurwitz N., Wade O.L. – Intensive monitoring of adverse reactions to drugs. *BMJ*, 1969; i: 531-3.
73. Inman W.H.W. – Enalapril induced cough. *Lancet*, 1986; 2: 1218.
74. Jayasinghe R., Kovoor P. – Drugs and the QTc interval. *Aust. Prescr.*, 2002; 25: 63-5.
75. Jick H. – ADRs the magnitude of the problem. *J. Clin. Immunol.* 1984; 74: 555-7.
76. Jick H., Jick S.S., Derby L.E. – Validation of information recorded on general practitioner based computerised data resource in UK. *BMJ* 1991; 302: 766-8.
77. Jureidini J.N. – Suicide and antidepressants in children. *Australian Prescriber*, 2005; 28(5): 110-11.
78. Jusko W.J., Gardner M.J., Mangione A., Shentag J.J., Koup J.R., Vance J.W. – Factors affecting theophylline clearances: age, tobacco, marijuana, cirrhosis, congestive heart failure, obesity, oral contraceptives, benzodiazepines, barbiturates and ethanol. *J. Pharm. Sci.* 1979; 68: 1358-66.
79. Kamming D., Chung F. – Pain management in ambulatory surgery. *Hospital Pharmacy Europe (HPE)*, 2005; 18: 54.

80. Karch A.M. – *Lippincott's Nursing Drug Guide*, J.B. Lippincott Comp., Philadelphia, 1996.
81. Katzung B.G. (ed. by) – *LANGE medical book – Basic and Clinical Pharmacology*, McGraw Hill, 9th Ed., Intern. Ed., 2004.
82. Kelly R., Taggart H. – Incidence of gastrointestinal side effects due to alendronate is high in clinical practice (letter). *BMJ* 1997; 315: 1235-6.
83. Krishnan H.S., Schaefer M. – Evaluation of the impact of pharmacist's advice giving on the outcomes of self-medication in patient suffering from dyspepsia. *Pharmacy World-Science (PWS)*, 2000; 22(3): 102-8.
84. Lambrecht J.E. et al. – A Review of Herb-Drug Interactions: Documented and Theoretical. *U.S. Pharmacist* 2000; 25:8.
85. Leape L.L., Brennan T.A., Laird N. et al. – The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *New Engl. J. Med.*, 1991; 324: 377-84.
86. Legea nr. 305/2004 privind exercitarea profesiei de farmacist, precum și organizarea și funcționarea Colegiului Farmaciștilor din România, Monitorul Oficial Partea I, nr. 578/2004.
87. Leucuța S. (coordonator) – *Farmacistul, furnizor de servicii de sănătate*, Edit. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2003.
88. Livingstone C., Hayes A., Ladenheim D. – Verbal advice about prescription medicines in community pharmacies. *Pharm. J.* 1993; 251: R6.
89. Lofholm P.W., Katzung B.G. – *Rational Prescribing & Prescription Writing*, Chap. 66, in *Lange medical book*, Katzung B.G., Basic & Clinical Pharmacology, McGraw – Hill Companies, 9th Internat. Ed., 2004, 1091-1100.
90. Lupuleasa D. – Politici de sănătate și locul medicamentului în comerțul internațional. *Gazeta farmaciștilor*, 1997; 6:15-16.
91. M.S. – Ordinul nr. 1552/2004 pentru aprobarea Regulilor de bună practică farmaceutică, Monitorul Oficial Partea I, nr. 1166/2004.
92. Maguire T. – Barriers to communication – how things go wrong. *The Pharmaceutical J.* 2002; 268: 246-47.
93. Marshall M. – Taking Drugs Safely, CBSNEWS.com, July 12, 2003.
94. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 34th Ed., Pharmaceutical Press, London, 2005.
95. Martinez-Romero F., Fernandez-Llimos F., Faus M.J. – Régimen posológico inadecuado: Problema relacionado con medicamentos (PRM) și clasificado. *Pharm. Care Esp.*, 1999; 1(6): 458.
96. Mason P. – Nutritional supplements and drugs. *Pharmaceutical Journal*, 2002; 269: 609-11.
97. Mason P. – Food and medicines. *Pharmaceutical Journal*, 2002; 269: 571-73.
98. Mintzes B. – Direct-to-consumer prescription drug advertising: is there evidence oh health benefits? *WHO. Essential Drugs Monitor*, 2002; 31: 19-20.
99. Mota M. – *Diabet zaharat, nutriție, boli metabolice*, Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1998.

100. Mungiu O.C., Jaba I.M., Tarfău L. – Prescripția medicală. Ghid practic. Edit. Dan, Iași, 2004.
101. Murphy J.E. – The prevention of medication misadventures. Hospital Pharmacy Europe (HPE) 2006; 24: 25-6.
102. Nichols-English G., Poirier S. – Optimizing Adherence to Pharmaceutical Care Plans. J. Am. Pharm. Assoc., 2000; 40(4): 475-85.
103. Nies A.S. – Principles of Therapeutics în Goodman-Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., 2001, 45-66.
104. O.M.S. (de Vries T.P.G.M., Henning R.H., Hogerzeil H.V., Fresle D.A.) – Ghid pentru buna prescriere a medicamentelor (Programul de acțiune privind medicamentele esențiale Geneva), Edit. Meridiane, București, 2000 (Versiunea în limba română: Victor A. Voicu, Mihai E. Hinescu).
105. Ogilvie R.I., Reudy J. – Adverse drug reactions (ADR) during hospitalisation. Can. Med. Assoc. J., 1967; 97: 1450-5.
106. Oniga O., Ionescu C. – Reacții adverse și interacțiuni medicamentoase, Edit. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2004.
107. Pate R. – Developing consultant pharmacist posts. Hospital Pharmacy Europe (HPE) 2006; 24: 72-3.
108. Popa Adina (coordonator) – Ghid de practică în farmacie pentru studiul anului V, Edit. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2005.
109. Popovici L., Lupuliasa D. – Tehnologie farmaceutică, vol I, cap. 5, Ed. Polirom, 2001, 53-67.
110. Reinstein J. – Marketing medicines for Self- medication. J. of Pharmaceutical Marketing and Management 1996; 10 (2/3): 31-38
111. Restian A. – Bazele Medicinii de Familie, Edit. Medicală, București, vol. I, ediția a 2-a, 2002: Cap. 5, 261-86.
112. Restian A. – Bazele Medicinii de Familie, Edit. Medicală, București, vol. II, 2001: Cap. 4, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15.
113. Restian A. – Bazele Medicinii de Familie, Edit. Medicală, București, vol. III, 2003: Cap. 12, 13, 18, 19, 20.
114. Rey J.M. – Children, serotonin and suicide. Australian Prescriber, 2005; 28(5): 111-13.
115. Robins L.G. – Dry mouth and delayed dissolution of sublingual nitroglycerin. N. Engl. J. Med., 1983; 309: 985.
116. Roden D.M. – Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. N. Engl. J. Med., 2004; 350: 1013-22.
117. Rovers J.P., Currie J.D., Hagel H.P., Mc Donough R.P., Sobotka J.L. – A Practical Guide to Pharmaceutical Care, APHA, Washington D.C., 2nd Ed., 2003.
118. Royal Pharm. Soc. of Great Britain – Pharmaceutical care: the future for community pharmacy. London: RPSG-B, 1992.
119. Sado P.A. (sub direcția), Calop J., Doreau C., Ferry S., Hazebroneuc G., Sado P.A., Saux M.C. (coordonatori) – Société Française de Pharmacie Clinique (sub egida) – Pharmacie Clinique Generale, M.E.D.S.I./ Mc Graw-Hill Publ. Comp., Paris, 1990.

120. Sanchez-Navarro A. – Régimen posológico inadecuado: Problema relacionado con medicamentos (PRM) no clasificado. Pharm. Care Esp., 1999; 1(5): 382.
121. Saulnier J.L., Talbert M., Preaux M. – Médicaments, tabac, heure et alimentation. Frisons-Roche, Paris, 1988.
122. Schaad N. – Les erreurs de medication en milieu hospitalier. Médecine et Hygiène, 2001; 2360: 1808-11.
123. Schiff G.D., Rucker T.D. – Computerized prescribing: Building the electronic infrastructure for better medication usage. JAMA, 1998; 279: 1024-9.
124. Serocaro G., Alminana A., Floor-Schreuder A., Hekster Y.A., Huon Y. – The need for clinical pharmacy. Pharmacy World-Science (PWS), 2000; 22(1): 27-9.
125. Simiti I. (sub redacția) – Elemente de farmacie clinică, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1984.
126. Smith D.L. – Medication guide for patient counseling, 2^e éd., Lea and Febiger, Philadelphia, 1981.
127. Staffa J.A., Chang J., Green L. – Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. N. Engl. J. Med., 2002; 346: 539-41.
128. Stroescu V., Constantinescu I.C., Ciubotaru R., Fulga I. – Îndreptar pentru prescrierea medicamentelor, cap. 2, Ed. All, 1993, 34-52.
129. Subțirică V., Drăgan A. – Automedicația și statutul OTC-urilor în România, Gazeta farmaciștilor, 1996; 3: 22-5.
130. Swanson D. – Automated dispensing – an overview of the types of systems available. Hosp. Pharm. 2004; 11: 66-8.
131. Swanson L.N. – Nonprescription medication: an overview, in Comprehensive Pharmacy Review, 2nd Ed., 1994, 437-441.
132. Thomas E.J., Studdert D.M., Burstin H.R. et al. – Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado. Med. Care 2000; 38: 261-71.
133. Thomson C.A. – USP issues first report from medication-errors database. Am. J. Health Syst. Pharm. 2001; 58: 106-7.
134. Tindall W.N., Beardsley R.S., Curtiss F.R. – Communication in pharmacy practice: a practical guide. Lea and Febiger, Philadelphia, 1984.
135. USP DI, vol. 1: Drug Information for the Health Care Provider, vol. 2: Information for the Patient. Sub autoritatea Convenției SUA privind Farmacopea, Rockville, Maryland, SUA.
136. Vdit D.G., Cressman M.D. et al. – Rosuvastatin induced arresting progression of renal disease. Cardiology 2004; 102: 52-60.
137. Vincent C., et al. – Adverse events in British hospitals: Preliminary retrospective record review. BMJ 2001; 322: 517-9.
138. Vleek J., Hekster Y.A. – Clinical Pharmacy: towards rational and safety of drugs. Al XII^{ea} Congr. Național de Farmacie, 17-19 Oct. 2002, București.
139. Whittlesea C., Morgan C. – Pharmacy technicians' views on automation. Hospital Pharmacy Europe (HPE) 2005; 19: 17-8.

140. Wiener S.L. – Diagnosticul diferențial în durerea acută, McGraw Hill, Ediție internațională. Ediția în limba română (coord. Cașcaval A.), S.C. Suprexim, Edit. Șt. Medicale, 1998.
141. WHO – Essential Drug Monitor, Geneva, 2005.
142. WHO – The role and function of the Pharmacist in Europe, 1989
143. WHO – The Use of Essential Drugs, Geneva, 1995 (revizuit la doi ani).
144. WHO, Regional Office for Europe – Systems of classification for pharmaceutical (ATC) and for defined daily doses (DDD), Oslo, 1991.
145. Winters J. (Expert of UE Pharmaceutical Group) – Community pharmacy in The Netherlands and in Europe. Conf. at the Faculty of Pharmacy, UMF "Carol Davila", București, 1993.
146. World Anti-Doping Agency (WADA) – The World Anti-Doping Code. The 2006 Prohibited List. International Standard; www.wada-ama.org.
147. Wright D., Holland R., Cattell R. – Medicines management: is it pharmacy's future? Hospital Pharmacy Europe (HPE) 2006; 24: 38-9.
148. www.australian-prescriber.com
149. www.ebsnews.com / 2003-2005.
150. www.edhayes.com.

BIBLIOGRAFIE RECOMANDATĂ

1. Belon J.-P. – Conseils à l'Officine, Masson, Paris, 2000.
2. Cipolle R.J., Strand L.M., Morley P.C. – Pharmaceutical Care Practice. The clinician's guide. Mc Graw-Hill, New York, 2nd Ed., 2004.
3. Cristea A.N. – Farmacologie generală, Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1998 (retipărită 1999, 2001, 2004).
4. Cristea A.N. (sub redacția) – Tratat de Farmacologie, Edit. Medicală, București, 2005.
5. Cristescu C. – Farmacie clinică generală, Edit. Miron, Timișoara, 2005.
6. Dipiro J.T. et. al. (ed. by) – Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach, McGraw Hill, 5th Ed., Intern. Ed., 2002.
7. Gimenez F., Brazier M., Calop J., Dine Th., Tchiakpé L., (sub redacția) – L'Association nationale des enseignants de pharmacie clinique (sub egida) - Pharmacie Clinique et Thérapeutique, Masson, Paris, 2000.
8. O.M.S. (de Vries T.P.G.M., Henning R.H., Hogerzeil H.V., Fresle D.A.) – Ghid pentru buna prescriere a medicamentelor (Programul de acțiune privind medicamentele esențiale Geneva), Edit. Meridiane, București, 2000 (Versiunea în limba română: Victor A. Voicu, Mihai E. Hinescu).
9. Popa Adina (coordonator) – Ghid de practică în farmacie pentru studiul anului V, Edit. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, 2005.
10. Rovers J.P., Currie J.D., Hagel H.P., Mc Donough R.P., Sobotka J.L. – A Practical Guide to Pharmaceutical Care, APhA, Washington D.C., 2nd Ed., 2003.
11. Sado P.A. (sub direcția), Calop J., Doreau C., Ferry S., Hazebrucq G., Sado P.A., Saux M.C. (coordonatori) – Société Française de Pharmacie Clinique (sub egida) – Pharmacie Clinique Generale, M.E.D.S.I./ Mc Graw-Hill Publ. Comp., Paris, 1990.

